(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202292522 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.01

(22) Дата подачи заявки
2021.04.02

(51) Int. Cl. ***C07D 405/04*** (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

(54) АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЕ ХРОМЕНОНОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ ФОСФОИНОЗИТИД-3-КИНАЗЫ (PI3K) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ

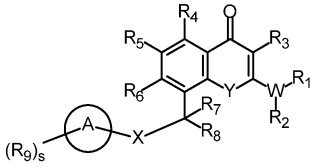
(31) **63/005,096**
(32) **2020.04.03**
(33) **US**
(86) **PCT/US2021/025521**
(87) **WO 2021/202964 2021.10.07**

(71) Заявитель:
ПЕТРА ФАРМА КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
Андерсон Эрин Дэниель, Аронов Шон Дуглас, Бойлс Николас А., Далгрен Маркус К., Фэн Шулу, Герасюто Алексей И., Хикей Юджин Ричард, Ирвин Томас Комбс, Кесики Эдвард А., Клиппел-Гизе Анке, Найт Дженнифер Линн, Колаковски Габриэлль Р., Кумар Манодж, Лонг Кейтлин Франсес, Мэйн Кристофер Гленн, МакЭллиготт Дэвид Л., Маклин Джонатан Александер, Пука Лоредана, Рави Каннан Карукуричи, Северанс Дэниел Ли, Уэлч Майкл Брайан, Уиджаджа Тиен (US)

(74) Представитель:
Гизатуллина Е.М., Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М., Строкова О.В., Джермакян Р.В., Христофоров А.А. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I) в качестве аллостерических хроменоновых ингибиторов фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), пригодных для лечения заболеваний или нарушений, связанных с модулированием PI3K,



или их пролекарствам, сольватам, энантиомерам, стереоизомерам, таутомерам или фармацевтически приемлемым солям, где R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, W, X, Y, s и кольцо A имеют значения, описанные в настоящем документе.

202292522 A1

202292522 A1

АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЕ ХРОМЕНОНОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ ФОСФОИНОЗИТИД-3-КИНАЗЫ (PI3K) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Перечень последовательностей

[1] Настоящая заявка включает перечень последовательностей, поданный в электронном виде в формате ASCII и включенный в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме. Копия указанного ASCII, созданная 3 апреля 2020 года, названа PEPH-012_00US SeqListing_ST25.txt и имеет размер 19 Кбайт.

Область техники

[2] Настоящее описание относится к аллостерическим хроменоновым ингибиторам фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), пригодным для лечения заболеваний или нарушений, связанных с модулированием PI3K. Настоящее описание относится к соединениям и композициям, которые ингибируют PI3K, к способам лечения заболевания или нарушения, связанного с PI3K (например, синдрома CLOVES (врожденное липоматозное разрастание, сосудистые мальформации, эпидермальные невусы, сколиоз/скелетный и спинальный синдром), синдрома избыточного роста, связанного с PIK3CA (PROS), рака молочной железы, рака головного мозга, рака предстательной железы, рака эндометрия, рака желудка, лейкоза, лимфомы, саркомы, колоректального рака, рака легкого, рака яичника, рака кожи или рака головы и шеи), и к способам применения ингибиторов PI3K в комбинации с одним или более дополнительными средствами лечения нарушения или рака.

Уровень техники

[3] Активность клеток может регулироваться внешними сигналами, активирующими или ингибирующими внутриклеточные события. Процесс, в результате которого активирующие или ингибирующие сигналы передаются в клетку и внутри нее для обеспечения внутриклеточной реакции, называется сигнальной трансдукцией. За последние десятилетия были изучены каскады событий сигнальной трансдукции и было установлено, что они играют центральную роль во множестве биологических ответов. Установлено, что дефекты различных компонентов путей сигнальной трансдукции отвечают за большое количество заболеваний, включая многочисленные формы рака, воспалительные нарушения, метаболические нарушения, сосудистые и нейрональные заболевания (Gaestel et al. *Current Medicinal Chemistry* (2007) 14:2214-2234).

[4] Киназы представляют класс важных сигнальных молекул. Киназы, в целом, могут быть разделены на протеинкиназы и липидкиназы, и некоторые киназы проявляют двойную специфичность. Протеинкиназы представляют собой ферменты, которые фосфорилируют другие белки и/или самих себя (т.е. аутофосфорилирование). Протеинкиназы, в целом, могут быть разделены на три основные группы по использованию ими субстрата: тирозинкиназы, которые преимущественно фосфорилируют субстраты на остатках тирозина (напр., erb2, рецептор PDGF, рецептор EGF, рецептор VEGF, src, abl), серин/треонинкиназы, которые преимущественно фосфорилируют субстраты на остатках серина и/или треонина (напр., mTorC1, mTorC2, ATM, ATR, DNA-PK, Akt), и киназы двойной специфичности, которые фосфорилируют субстраты на остатках тирозина, серина и/или треонина.

[5] Липидкиназы представляют собой ферменты, которые катализируют фосфорилирование липидов в клетках. Указанные ферменты, а также образующиеся фосфорилированные липиды и образованные из липидов биологически активные органические молекулы играют роль во многих различных физиологических процессах, включая клеточную пролиферацию, миграцию, адгезию и дифференцировку. Отдельная группа липидкиназ включает мембранные липидкиназы, т.е. киназы, которые катализируют фосфорилирование липидов, содержащихся в клеточных мембранах или связанных с ними. Примеры таких ферментов включают фосфоинозитидкиназы (такие как PI3-киназы, PI4-киназы), диацилглицеринкиназы и сфингозинкиназы.

[6] Сигнальный путь фосфоинозитид 3-киназ (PI3K) является одной из наиболее высоко мутирующих систем при раковых заболеваниях человека. Передача сигналов PI3K участвует во многих других болезненных состояниях, включая аллергический контактный дерматит, ревматоидный артрит, остеоартрит, воспалительные заболевания кишечника, хроническая обструктивная болезнь легких, псориаз, рассеянный склероз, астму, нарушения, связанные с диабетическими осложнениями, и воспалительные осложнения сердечнососудистой системы, такие как острый коронарный синдром.

[7] PI3K являются членами уникального и консервативного семейства внутриклеточных липидкиназ, которые фосфорилируют группу 3'-OH на фосфатидилинозитах или фосфоинозитидах. Семейство PI3K включает 15 киназ с различной субстратной специфичностью, профилями экспрессии и способами регуляции (Katso et al., 2001). PI3K класса I (p110α, p110β, p110δ и p110γ) обычно активируются тирозинкиназами или рецепторами, связанными с G-белком, для выработки PIP3, который задействует

последующие эффекторы, такие как эффекторы на пути Akt/PDK1, mTOR, киназы семейства Tec и ГТФазы семейства Rho. Киназы PI3-K класса II и III играют ключевую роль во внутриклеточном трафике посредством синтеза PI(3)P и $PI(3,4)P_2$.

[8] Например, было показано участие изоформ PI3K во многих видах рака и нарушений у человека. Мутации в гене, кодирующем изоформы PI3K, или мутации, которые приводят к активации изоформы PI3K, предположительно встречаются во многих видах рака человека. Мутации в гене, кодирующем изоформу PI3K, являются точечными мутациями, объединенными в кластеры в нескольких «горячих точках» в спиральных и киназных доменах. Вследствие высокой частоты мутаций PI3K, направленное воздействие на указанный путь может обеспечивать ценные терапевтические возможности.

[9] Считается, что генетические изменения в генах передачи сигналов PI3K вовлечены в ряд видов рака, таких как рак эндометрия, рак молочной железы, плоскоклеточный рак пищевода, плоскоклеточная карцинома шейки матки, аденокарцинома шейки матки, колоректальная аденокарцинома, уротелиальная карцинома мочевого пузыря, глиобластома, рак яичника, немелкоклеточный рак легкого, рак пищевода и желудка, опухоль оболочки нерва, плоскоклеточная карцинома головы и шеи, меланома, аденокарцинома пищевода и желудка, саркома мягких тканей, рак предстательной железы, фиброламеллярная карцинома, гепатоцеллюлярная карцинома, диффузная глиома, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, холангиокарцинома, В-клеточная лимфома, мезотелиома, адренокортикальная карцинома, несветлоклеточная карцинома почек, светлоклеточная карцинома почек, герминогенная карцинома, опухоль вилочковой железы, феохромоцитома, разнородная нейроэпителиальная опухоль, рак щитовидной железы, лейкоз и инкапсулированная глиома (Goncalves MD, Hopkins BD, Cantley LC. Phosphatidylinositol 3-Kinase, Growth Disorders, and Cancer. N Engl J Med., 22 ноября, 2018; 379(21):2052-2062).

[10] Например, альфа (α) изоформа PI3K вовлечена во многие виды рака человека. Показано, что для ангиогенеза селективно необходима α-изоформа PI3K для регулирования миграции эндотелиальных клеток. (Graupera et al, Nature 2008; 453; 662-6). Мутации в гене, кодирующем PI3Kα, или мутации, которые приводят к активации PI3Kα, предположительно встречаются во многих видах рака человека, таких как рак легкого, желудка, эндометрия, яичника, мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки, головного мозга, предстательной железы и кожи. Мутации в гене, кодирующем PI3Kα, являются точечными мутациями, объединенными в кластеры в нескольких «горячих точках» в спиральных и

киназных доменах, таких как E542K, E545K и H1047R. Показано, что многие из указанных мутаций являются онкогенными мутациями с приобретением функции. Вследствие высокой частоты мутаций PI3Kα, направленное воздействие на указанный путь может обеспечивать ценные терапевтические возможности. В то время как другие изоформы PI3K, такие как PI3Kδ или PI3Kγ, экпрессируются, главным образом, в гематопоэтических клетках, PI3Kα вместе с PI3Kβ экспрессируется конститутивно.

[11] Вследствие центральной роли PI3Kα в регулировании гомеостаза глюкозы в организме, ингибирование PI3K у пациентов часто приводит к гипергликемии и/или гиперинсулинемии (Busaidy NL, et al, Management of metabolic effects associated with anticancer agents targeting the PI3K-Akt-mTOR pathway. J Clin Oncol 2012;30:2919–28). Высокие уровни инсулина в кровотоке могут быть потенциально митогенными и/или антиапоптозными для раковых клеток и, следовательно, нивелируют антипролиферативный эффект ингибиторов PI3K (Blouin M-J, et al, Abstract 4615:the hyperinsulinemia caused by PI3K inhibitors attenuates their antineoplastic efficacy, but can be minimized by co-administration of metformin. Cancer Res 2013;73:4615).

[12] В случае рака с мутированной PI3Kα одним из способов преодоления проблемы компенсационной выработки инсулина и/или глюкозы при системном ингибировании PI3Kα может стать разработка ингибиторов с улучшенной селективностью в отношении мутантной PI3Kα по сравнению с PI3Kα дикого типа. Это обеспечит расширение окна для введения доз лекарственного средства для селективного ингибирования патологической передачи сигналов мутантной PI3Kα в раковых клетках, не оказывая влияния на PI3Kα дикого типа в тканях хозяина, которые регулируют системный метаболизм (Okkenhaug K, Graupera M, Vanhaesebroeck B. Targeting PI3K in Cancer: Impact on Tumor Cells, Their Protective Stroma, Angiogenesis, and Immunotherapy. Cancer Discov. октябрь, 2016; 6(10):1090-1105), ограничивая токсичность и обеспечивая возможность введения более высоких доз и более полного ингибирования мишени лекарственного средства (Ariella B. Hanker, et al, Challenges for the clinical development of PI3K inhibitors: Strategies to improve their impact in solid tumors. Cancer Discov. апрель, 2019; 9(4): 482–491).

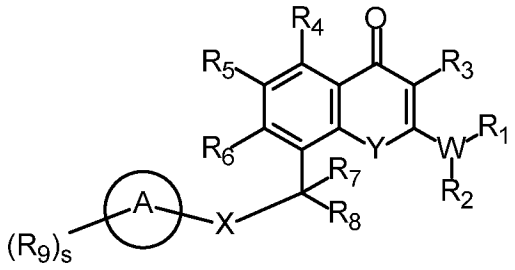
[13] Современные ингибиторы PI3Kα обладают почти одинаковой эффективностью в отношении PI3Kα дикого типа и ее мутантов. Селективные ингибиторы мутантов труднодостижимы вследствие расположения мутаций PI3Ka вдалеке от активного сайта. Таким образом, ингибиторы, направленно воздействующие на второй, периферический

связывающий карман вблизи известной мутации (например, H1047R), могут обеспечивать путь селективного ингибирования PI3Kα. Таким образом, направленное воздействие на мутированный, периферический связывающий карман PI3Kα, в свою очередь, может обеспечивать ценную терапевтическую мишень для разработки лекарственного средства.

[14] Таким образом, киназы, например, липидкиназы, такие как PI3K, являются главными мишенями для разработки лекарственных средств. В настоящем описании предложен новый класс ингибиторов киназ.

Сущность изобретения

[15] В одном аспекте настоящее описание относится к соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям, или их пролекарствам, сольватам, гидратам, изомерам или таутомерам:



(I)

где:

X представляет собой –N**R12**– или –O–;

Y представляет собой –C(**R11**)$_2$–, –O–, –N**R11**– или –S–;

W представляет собой -N-, –O– или –S–, причем если **W** представляет собой -O- или -S-, то **R1** или **R2** отсутствует;

каждый **R1** и **R2** независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, –$(CH_2)_m$-R_{12}, –$(CH_2)_m$-OR_{12}, –$(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, –$(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, –$(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$, –$(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил, причем указанный циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более оксо, =NR_{12}, галогенами, –CN, –NO_2, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_1-C_6 алкокси, –$(CH_2)_n$-OR_{12}, –$(CH_2)_n$-$N(R_{12})_2$, –$(CH_2)_n$-$C(O)R_{12}$, –$(CH_2)_n$-$C(O)OR_{12}$, –$(CH_2)_n$-$C(O)N(R_{12})_2$, –$(CH_2)_n$-SO_2R_{12}, C_3-C_6 циклоалкилами, арилами, гетероарилами или R_{15}; или

R1 и **R2** вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл,

содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более **R10**;

каждый **R3**, **R4**, **R5** и **R6** независимо представляет собой H, галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_m$-R_{12}, $–(CH_2)_m$-OR_{12}, $–(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$, C_3-C_{10} циклоалкил, арил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S;

каждый **R7** и **R8** независимо представляет собой H, галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси;

R9 в каждом случае независимо представляет собой оксо, $=NR_{11}$, галоген, –CN, $–NO_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-OR_{12}, $–(CH_2)_m$-$CR_{13}(OH)$-R_{12}, $–(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$C(O)N(OH)R_{12}$, $–(CH_2)_m$-SO_2R_{12}, $–(CH_2)_m$-SO_2-OR_{12}, $–(CH_2)_m$-$SO_2N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$P(O)(OR_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$P(O)(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$P(O)(OR_{13})R_{12}$, $–(CH_2)_m$-$B(OH)_2$, $–(CH_2)_m$-$B(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-O-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{13}$, $–(CH_2)_m$-NR_{12}-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{13}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)$-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{13}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)O$-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{13}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)NR_{12}$-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{13}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)$-NR_{12}-SO_2R_{13}, $–(CH_2)_m$-SO_2NR_{12}-$C(O)R_{13}$, $–(CH_2)_m$-$S(O)(NR_{12})$-R_{13}, C_3-C_{10} циклоалкил, арил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, причем указанный C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{10} циклоалкил, арил, гетероцикл или гетероарил необязательно замещен одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси, или два **R9** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3-C_{10} циклоалкил, арил или гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, при этом указанный циклоалкил, арил или гетероцикл необязательно замещен одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, $–NH_2$, =NH, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси;

R10 в каждом случае независимо представляет собой оксо, галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_n$-OR_{12}, $–(CH_2)_n$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_n$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_n$-$C(O)N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n$-SO_2R_{12}, $–(CH_2)_n$-O-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{13}$, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, $–(CH_2)_n$-арил или гетероарил, причем

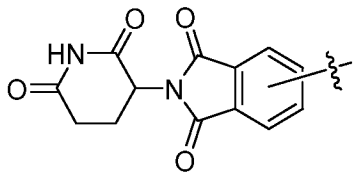
указанный циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещен галогеном, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, $-(CH_2)_n$-SO_2R_{12}, $-(CH_2)_n$-$C(O)R_{12}$, $-(CH_2)_n$-$C(O)OR_{12}$ или $-(CH_2)_n$-$C(O)N(R_{12})_2$, или

два **R_{10}** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3-C_{10} циклоалкил, арил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, или гетероарил, причем указанный циклоалкил, арил, гетероцикл и гетероарил необязательно замещен одним или более оксо, $=NR_{12}$, галогенами, $-CN$, $-NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_1-C_6 алкокси, $-(CH_2)_n$-OR_{12}, $-(CH_2)_n$-$N(R_{12})_2$, $-(CH_2)_n$-$C(O)R_{12}$, $-(CH_2)_n$-$C(O)OR_{12}$, $-(CH_2)_n$-$C(O)N(R_{12})_2$, $-(CH_2)_n$-SO_2R_{12}, C_3-C_6 циклоалкилами, арилами, гетероарилами или R_{15};

R_{11} представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил;

каждый **R_{12}** и **R_{13}** в каждом случае независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $-(CH_2)_q$-O-C(O)-$(CH_2)_r$-R_{14}, $-(CH_2)_q$-NH-C(O)-$(CH_2)_r$-R_{14}, $-(CH_2)_q$-O-C(O)-$(CH_2)_r$-OR_{14}, $-(CH_2)_q$-NH-C(O)-$(CH_2)_r$-OR_{14}, $-(CH_2)_q$-O-$(CH_2)_r$-R_{14}, $-(CH_2)_q$-NH-$(CH_2)_r$-R_{14}, $-(CH_2)_q$-O-$(CH_2)_r$-OR_{14}, $-(CH_2)_q$-NH-$(CH_2)_r$-OR_{14}, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, $-(CH_2)_q$-арил или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, причем указанный циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более галогенами, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

кольцо A представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил, арил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R_{14} представляет собой  ;

два **R_{15}** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют циклоалкил, арил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, или гетероарил, причем указанный циклоалкил, арил, гетероцикл и гетероарил необязательно замещен одним или более C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_1-C_6 алкокси, $-(CH_2)_n$-OR_{12}, $-(CH_2)_n$-$N(R_{12})_2$, $-(CH_2)_n$-$C(O)R_{12}$, $-(CH_2)_n$-$C(O)OR_{12}$, $-(CH_2)_n$-$C(O)N(R_{12})_2$ или $-(CH_2)_n$-SO_2R_{12}; и

каждый **n, m, q, r** или **s** в каждом случае независимо равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

при условии, что если R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образует морфолин, и:

i. если Y представляет собой –O–; R_3, R_4 и R_6 представляют собой водород; R_7 представляет собой метил; X представляет собой $–NR_{12}–$, и кольцо A представляет собой арил; то R_5 не представляет собой $–C(O)N(R_{12})_2$ или $C(O)OR_{12}$;

ii. если Y представляет собой –O– или $–NR_{11}–$; R_3, R_4, R_6 и R_8 представляют собой водород; R_7 представляет собой H или C_1-C_6 алкил; X представляет собой $–NR_{12}–$, и кольцо A представляет собой фенил или пиридил; то R_5 не представляет собой H, OH, OCH_3, OCF_3, F, Cl, CF_3, C_1-C_6 алкил или $–(CH_2)_m$-арил; или

iii. если R_5 представляет собой $–CH_3$, то либо (a) указанный морфолин является замещенным, либо (b) кольцо A не представляет собой фенил.

[16] В предпочтительном варианте реализации формулы (I) **s** равен по меньшей мере 1, и по меньшей мере один R_9 представляет собой $–C(O)OR_{12}$.

[17] В другом предпочтительном варианте реализации формулы (I) W представляет собой -N-, а $\mathbf{R_1}$ и $\mathbf{R_2}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более $\mathbf{R_{10}}$, и при этом указанный гетероцикл не представляет собой необязательно замещенный морфолин.

[18] В другом предпочтительном варианте реализации формулы (I) **s** равен по меньшей мере 1, по меньшей мере один $\mathbf{R_9}$ представляет собой $–C(O)OR_{12}$, W представляет собой -N-, а $\mathbf{R_1}$ и $\mathbf{R_2}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более $\mathbf{R_{10}}$, и при этом указанный гетероцикл не представляет собой необязательно замещенный морфолин.

[19] В другом аспекте настоящее описание относится, в целом, к способам лечения рака. Предложенные способы включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества ингибитора PI3K (например, ингибитора PI3Kα или ингибитора мутанта PI3KA H1047R).

[20] В некоторых вариантах реализации ингибитор PI3K (например, ингибитор PI3Kα или

ингибитор мутанта PI3KA H1047R) представляет собой соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль, пролекарство, сольват, гидрат, изомер или таутомер.

[21] В другом аспекте настоящего описания предложено соединение, которое может быть получено или которое получено способом получения соединения, описанным в настоящем документе (например, способом, включающим одну или более стадий, описанных на схемах).

[22] В другом аспекте настоящего описания предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль, пролекарство, сольват, гидрат, изомер или таутомер, и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

[23] В другом аспекте настоящего описания предложено промежуточное соединение, описанное в настоящем документе, которое подходит для применения в способе получения соединения, описанного в настоящем документе (например, промежуточное соединение выбрано из промежуточных соединений, описанных в примерах).

[24] В другом аспекте настоящего описания предложен способ модулирования активности PI3K (например, PI3Kα) (например, *in vitro* или *in vivo*), включающий приведение в контакт клетки с терапевтически эффективным количеством соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, сольвата, гидрата, изомера или таутомера.

[25] В некоторых вариантах реализации последовательность PI3Kα соответствует эталонной последовательности NCBI: NP_006209.2. В некоторых вариантах реализации последовательность PI3Kβ соответствует эталонной последовательности NCBI: NP_006210.1.

[26] В некоторых вариантах реализации аминокислотная последовательность, кодирующая PI3Kα, содержит или состоит из аминокислотной последовательности:

MPPRPSSGELWGIHLMPPRILVECLLPNGMIVTLECLREATLITIKHELFKEARKYPLHQ
LLQDESSYIFVSVTQEAEREEFFDETRRLCDLRLFQPFLKVIEPVGNREEKILNREIGFA
IGMPVCEFDMVKDPEVQDFRRNILNVCKEAVDLRDLNSPHSRAMYVYPPNVESSPELPKH
IYNKLDKGQIIVVIWVIVSPNNDKQKYTLKINHDCVPEQVIAEAIRKKTRSMLLSSEQLK
LCVLEYQGKYILKVCGCDEYFLEKYPLSQYKYIRSCIMLGRMPNLMLMAKESLYSQLPMD
CFTMPSYSRRISTATPYMNGETSTKSLWVINSALRIKILCATYVNVNIRDIDKIYVRTGI
YHGGEPLCDNVNTQRVPCSNPRWNEWLNYDIYIPDLPRAARLCLSICSVKGRKGAKEEHC
PLAWGNINLFDYTDTLVSGKMALNLWPVPHGLEDLLNPIGVTGSNPNKETPCLELEFDWF

SSVVKFPDMSVIEEHANWSVSREAGFSYSHAGLSNRLARDNELRENDKEQLKAISTRDPL
SEITEQEKDFLWSHRHYCVTIPEILPKLLLSVKWNSRDEVAQMYCLVKDWPPIKPEQAME
LLDCNYPDPMVRGFAVRCLEKYLTDDKLSQYLIQLVQVLKYEQYLDNLLVRFLLKKALTN
QRIGHFFFWHLKSEMHNKTVSQRFGLLLESYCRACGMYLKHLNRQVEAMEKLINLTDILK
QEKKDETQKVQMKFLVEQMRRPDFMDALQGFLSPLNPAHQLGNLRLEECRIMSSAKRPLW
LNWENPDIMSELLFQNNEIIFKNGDDLRQDMLTLQIIRIMENIWQNQGLDLRMLPYGCLS
IGDCVGLIEVVRNSHTIMQIQCKGGLKGALQFNSHTLHQWLKDKNKGEIYDAAIDLFTRS
CAGYCVATFILGIGDRHNSNIMVKDDGQLFHIDFGHFLDHKKKKFGYKRERVPFVLTQDF
LIVISKGAQECTKTREFERFQEMCYKAYLAIRQHANLFINLFSMMLGSGMPELQSFDDIA
YIRKTLALDKTEQEALEYFMKQMNDAHHGGWTTKMDWIFHTIKQHALN (SEQ ID NO: 2).

[27] В некоторых вариантах реализации аминокислотная последовательность, кодирующая PI3Kα с мутацией H1047R, содержит или состоит из аминокислотной последовательности:

MPPRPSSGELWGIHLMPPRILVECLLPNGMIVTLECLREATLITIKHELFKEARKYPLHQ
LLQDESSYIFVSVTQEAEREEFFDETRRLCDLRLFQPFLKVIEPVGNREEKILNREIGFA
IGMPVCEFDMVKDPEVQDFRRNILNVCKEAVDLRDLNSPHSRAMYVYPPNVESSPELPKH
IYNKLDKGQIIVVIWVIVSPNNDKQKYTLKINHDCVPEQVIAEAIRKKTRSMLLSSEQLK
LCVLEYQGKYILKVCGCDEYFLEKYPLSQYKYIRSCIMLGRMPNLMLMAKESLYSQLPMD
CFTMPSYSRRISTATPYMNGETSTKSLWVINSALRIKILCATYVNVNIRDIDKIYVRTGI
YHGGEPLCDNVNTQRVPCSNPRWNEWLNYDIYIPDLPRAARLCLSICSVKGRKGAKEEHC
PLAWGNINLFDYTDTLVSGKMALNLWPVPHGLEDLLNPIGVTGSNPNKETPCLELEFDWF
SSVVKFPDMSVIEEHANWSVSREAGFSYSHAGLSNRLARDNELRENDKEQLKAISTRDPL
SEITEQEKDFLWSHRHYCVTIPEILPKLLLSVKWNSRDEVAQMYCLVKDWPPIKPEQAME
LLDCNYPDPMVRGFAVRCLEKYLTDDKLSQYLIQLVQVLKYEQYLDNLLVRFLLKKALTN
QRIGHFFFWHLKSEMHNKTVSQRFGLLLESYCRACGMYLKHLNRQVEAMEKLINLTDILK
QEKKDETQKVQMKFLVEQMRRPDFMDALQGFLSPLNPAHQLGNLRLEECRIMSSAKRPLW
LNWENPDIMSELLFQNNEIIFKNGDDLRQDMLTLQIIRIMENIWQNQGLDLRMLPYGCLS
IGDCVGLIEVVRNSHTIMQIQCKGGLKGALQFNSHTLHQWLKDKNKGEIYDAAIDLFTRS
CAGYCVATFILGIGDRHNSNIMVKDDGQLFHIDFGHFLDHKKKKFGYKRERVPFVLTQDF
LIVISKGAQECTKTREFERFQEMCYKAYLAIRQHANLFINLFSMMLGSGMPELQSFDDIA
YIRKTLALDKTEQEALEYFMKQMNDA**R**HGGWTTKMDWIFHTIKQHALN (SEQ ID NO: 3).

[28] В некоторых аспектах настоящего описания предложен способ лечения или предотвращения заболевания или нарушения, описанного в настоящем документе, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически

эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, сольвата, гидрата, изомера или таутомера.

[29] В некоторых аспектах настоящего описания предложен способ лечения или предотвращения заболевания или нарушения, описанного в настоящем документе, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, сольвата, гидрата, изомера или таутомера.

[30] В некоторых аспектах настоящего описания предложен способ лечения заболевания или нарушения, описанного в настоящем документе, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, сольвата, гидрата, изомера или таутомера.

[31] В некоторых аспектах настоящего описания предложен способ лечения заболевания или нарушения, описанного в настоящем документе, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, сольвата, гидрата, изомера или таутомера.

[32] В другом аспекте настоящего описания предложено соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, сольват, гидрат, изомер или таутомер для применения для модулирования активности PI3K (например, PI3Kα) (например, *in vitro* или *in vivo*).

[33] В другом аспекте настоящего описания предложено соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, сольват, гидрат, изомер или таутомер для применения для селективного ингибирования мутантной PI3Kα по сравнению с PI3Kα дикого типа.

[34] В другом аспекте настоящего описания предложено соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, сольват, гидрат, изомер или таутомер для применения для лечения или предотвращения заболевания или нарушения, описанного в настоящем документе.

[35] В другом аспекте настоящего описания предложено соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, сольват, гидрат, изомер или таутомер для применения для лечения заболевания или нарушения, описанного в настоящем документе.

[36] В другом аспекте настоящего описания предложено применение соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, сольвата, гидрата, изомера или таутомера для производства лекарственного средства для модулирования активности PI3K (например, PI3Kα) (например, *in vitro* или *in vivo*).

[37] В другом аспекте настоящего описания предложено применение соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, сольвата, гидрата, изомера или таутомера для производства лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания или нарушения, описанного в настоящем документе.

[38] В другом аспекте настоящего описания предложено применение соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, сольвата, гидрата, изомера или таутомера для производства лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, описанного в настоящем документе.

[39] В другом аспекте настоящего описания предложен способ получения соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, сольвата, гидрата, изомера или таутомера.

[40] В другом аспекте настоящего описания предложен способ получения соединения, включающий одну или более стадий, описанных в настоящем документе.

[41] Другие признаки и преимущества настоящего описания станут понятны из следующего подробного описания и формулы изобретения.

Подробное описание изобретения

[42] В настоящем описании предложены способы лечения, предотвращения или облегчения заболевания или нарушения, в котором играет роль PI3K, посредством введения пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества ингибитора PI3K. Способы согласно настоящему описанию могут быть использованы для лечения различных заболеваний и нарушений, зависящих от PI3K.

[43] В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение представляет собой рак (например, рак молочной железы, рак головного мозга, рак предстательной железы, рак эндометрия, рак желудка, лейкоз, лимфома, саркома, колоректальный рак, рак легкого, рак яичника, рак кожи и рак головы и шеи). В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение, связанное с PI3K, включает, но не ограничиваясь ими, синдром CLOVES (врожденное липоматозное разрастание, сосудистые мальформации, эпидермальные невусы, сколиоз/скелетный и спинальный синдром), синдром избыточного роста, связанный с PIK3CA (PROS), рак эндометрия, рак молочной железы, плоскоклеточный рак пищевода, плоскоклеточную карциному шейки матки, аденокарциному шейки матки, колоректальную аденокарциному, уротелиальную карциному мочевого пузыря, глиобластому, рак яичника, немелкоклеточный рак легкого, рак пищевода и желудка, опухоль оболочки нерва, плоскоклеточную карциному головы и шеи, меланома, аденокарциному пищевода и желудка, саркому мягких тканей, рак предстательной железы, фиброламеллярную карциному, гепатоцеллюлярную карциному, диффузную глиому, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, холангиокарциному, В-клеточную лимфому, мезотелиому, адренокортикальную карциному, несветлоклеточную карциному почек, светлоклеточную карциному почек, герминогенную карциному, опухоль вилочковой железы, феохромоцитому, разнородную нейроэпителиальную опухоль, рак щитовидной железы, лейкоз и инкапсулированную глиому.

[44] Подробности настоящего описания изложены далее в сопроводительном описании, представленном ниже. Несмотря на то, что при практическом осуществлении или испытании настоящего изобретения можно использовать способы и материалы, подобные или эквивалентные тем, которые описаны в настоящем документе, далее описаны иллюстративные способы и материалы. Другие признаки, объекты и преимущества настоящего описания станут понятны из описания и формулы изобретения. В описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают также формы множественного числа, если из контекста очевидно не следует иное. Если не указано иное, все технические и научные термины, использованные в данном документе, имеют то же значение, которое обычно подразумевается специалистом в области, к которой относится настоящее описание. Все патенты и публикации, упомянутые в данном описании, включены в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

Определения

[45] Термины в единственном числе, использованные в настоящем описании, относятся к одному или более (т.е. по меньшей мере к одному) грамматическому объекту описания. Например, «элемент» означает один элемент или более одного элемента.

[46] Термин «и/или» использован в настоящем описании для обозначения либо «и», либо «или», если не указано иное.

[47] Термин «необязательно замещенный» следует понимать как обозначающий, что данный химический фрагмент (например, алкильная группа) может (но не обязательно должен) быть связан с другими заместителями (например, гетероатомами). Например, алкильная группа, которая является необязательно замещенной, может быть полностью насыщенной алкильной цепью (т.е. чистым углеводородом). Альтернативно, та же необязательно замещенная алкильная группа может иметь один или более заместителей, отличных от водорода. Например, в любой точке вдоль ее цепи она может быть связана с атомом галогена, гидроксильной группой или любым другим заместителем, описанным в настоящем документе. Таким образом, термин «необязательно замещенный» означает, что данный химический фрагмент может содержать другие функциональные группы, но не обязательно содержит какие-либо дополнительные функциональные группы. Подходящие заместители, используемые для необязательно замещения описанных групп, включают, без ограничения, галоген, оксо, –OH, –CN, –COOH, $–CH_2CN$, $–O-(C_1-C_6)$ алкил, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, $–O-(C_2-C_6)$ алкенил, $–O-(C_2-C_6)$ алкинил, (C_2-C_6) алкенил, (C_2-C_6) алкинил, –OH, $–OP(O)(OH)_2$, $–OC(O)(C_1-C_6)$ алкил, $–C(O)(C_1-C_6)$ алкил, $–OC(O)O(C_1-C_6)$ алкил, $–NH_2$, $–NH((C_1-C_6)$ алкил), $–N((C_1-C_6)$ алкил$)_2$, $–NHC(O)(C_1-C_6)$ алкил, $–C(O)NH(C_1-C_6)$ алкил, $–S(O)_2(C_1-C_6)$ алкил, $–S(O)NH(C_1-C_6)$алкил и $–S(O)N((C_1-C_6)$алкил$)_2$. Сами заместители могут быть необязательно замещенными. «Необязательно замещенный» в данном контексте также относится к замещенному или незамещенному фрагменту, значение которого описано ниже.

[48] В данном контексте термин «замещенный» означает, что указанная группа или фрагмент содержит один или более подходящих заместителей, причем указанные заместители могут присоединяться к указанной группе или фрагменту в одном или более положениях. Например, арил, замещенный циклоалкилом, может означать, что указанный циклоалкил связан с одним атомом арила связью или посредством конденсации с арилом, при этом они

имеют два или более общих атомов.

[49] В данном контексте термин «незамещенный» означает, что указанная группа не имеет заместителей.

[50] Если специально не указано иное, термин «арил» относится к циклическим, ароматическим углеводородным группам, которые имеют от 1 до 3 ароматических колец, включая моноциклические или бициклические группы, такие как фенил, бифенил или нафтил. При наличии двух ароматических колец (бициклические и т.д.), ароматические кольца арильной группы могут быть связаны в одной точке (например, бифенил) или могут быть конденсированы (например, нафтил). Арильная группа может быть необязательно замещена одним или более заместителями, например, от 1 до 5 заместителями в любой точке присоединения. Примеры заместителей включают, но не ограничиваясь ими, –H, -галоген, –O-(C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкил, –O-(C_2-C_6)алкенил, –O-(C_2-C_6) алкинил, (C_2-C_6)алкенил, (C_2-C_6)алкинил, –OH, $–OP(O)(OH)_2$, $–OC(O)(C_1$-$C_6)$алкил, $–C(O)(C_1$-$C_6)$ алкил, $–OC(O)O(C_1$-$C_6)$алкил, $–NH_2$, $–NH((C_1$-$C_6)$алкил), $–N((C_1$-$C_6)$алкил)$_2$, $–S(O)_2$-(C_1-C_6) алкил, $–S(O)NH(C_1$-$C_6)$алкил и $–S(O)N((C_1$-$C_6)$алкил)$_2$. Сами заместители могут быть необязательно замещенными. Кроме того, при наличии двух или более конденсированных колец, арильные группы, описанные в настоящем документе, могут иметь одно или более насыщенных или частично ненасыщенных колец, конденсированных с полностью ненасыщенным ароматическим кольцом. Примеры кольцевых систем таких арильных групп включают, но не ограничиваясь ими, фенил, бифенил, нафтил, антраценил, феналенил, фенантренил, инданил, инденил, тетрагидронафталенил, тетрагидробензоаннуленил и т.п.

[51] Если специально не указано иное, «гетероарил» означает одновалентный моноциклический или полициклический ароматический радикал из 5-24 кольцевых атомов, предпочтительно из 5-10 кольцевых атомов, содержащий один или более кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O, S, P или B, предпочтительно 1, 2, 3 или 4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O или S, а остальные кольцевые атомы представляют собой C. Полициклический ароматический радикал содержит два или более конденсированных колец и может дополнительно содержать два или более спироконденсированных колец, например, бициклических, трициклических, тетрациклических и т.п. Если специально не указано иное, «конденсированные» означает, что два кольца имеют два общих кольцевых атома. Если специально не указано иное, «спироконденсированные» означает, что два кольца имеют один общий кольцевой атом. Гетероарил в данном контексте также означает бициклическую

гетероароматическую группу, в которой гетероатом выбран из N, O, S, P или B, предпочтительно N, O или S. Гетероарил в данном контексте также означает трициклическую гетероароматическую группу, содержащую один или более кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O, S, P или B, предпочтительно N, O или S. Гетероарил в данном контексте также означает тетрациклическую гетероароматическую группу, содержащую один или более кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O, S, P или B, предпочтительно N, O или S. Ароматический радикал необязательно замещен независимо одним или более заместителями, описанными в настоящем документе. Примеры гетероароматических групп включают, но не ограничиваясь ими, фурил, тиенил, пирролил, пиридил, пиразолил, пиримидинил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, пиразинил, индолил, тиофен-2-ил, хинолил, бензопиранил, изотиазолил, тиазолил, тиадиазол, индазол, бензимидазолил, тиено[3,2-b]тиофен, триазолил, триазинил, имидазо[1,2-b]пиразолил, фуро[2,3-c]пиридинил, имидазо[1,2-a]пиридинил, индазолил, пирроло[2,3-c]пиридинил, пирроло[3,2-c]пиридинил, пиразоло[3,4-c]пиридинил, тиено[3,2-c]пиридинил, тиено[2,3-c]пиридинил, тиено[2,3-b]пиридинил, бензотиазолил, индолил, индолинил, индолинонил, дигидробензотиофенил, дигидробензофуранил, бензофуранил, хроманил, тиохроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазинил, хинолинил, изохинолинил, 1,6-нафтиридинил, бензо[de]изохинолинил, пиридо[4,3-b][1,6]нафтиридинил, тиено[2,3-b]пиразинил, хиназолинил, тетразоло[1,5-a]пиридинил, [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридинил, изоиндолил, пирроло[2,3-b]пиридинил, пирроло[3,4-b]пиридинил, пирроло[3,2-b]пиридинил, имидазо[5,4-b]пиридинил, пирроло[1,2-a]пиримидинил, тетрагидропирроло[1,2-a]пиримидинил, 3,4-дигидро-2H-1-пирроло[2,1-b]пиримидин, дибензо[b,d]тиофен, пиридин-2-он, фуро[3,2-c]пиридинил, фуро[2,3-c]пиридинил, 1H-пиридо[3,4-b][1,4]тиазинил, бензоксазолил, бензоизоксазолил, фуро[2,3-b]пиридинил, бензотиофенил, 1,5-нафтиридинил, фуро[3,2-b]пиридин, [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридинил, бензо[1,2,3]триазолил, имидазо[1,2-a]пиримидинил, [1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазинил, бензо[c][1,2,5]тиадиазолил, бензо[c][1,2,5]оксадиазол, 1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он, 3,4-дигидро-2H-пиразоло[1,5-b][1,2]оксазинил, 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридинил, тиазоло[5,4-d]тиазолил, имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазолил, тиено[2,3-b]пирролил, 3H-индолил и их производные. Кроме того, при наличии двух или более конденсированных колец, гетероарильные группы, описанные в настоящем документе, могут иметь одно или более насыщенных или частично ненасыщенных колец, конденсированных с одним или более

полностью ненасыщенными ароматическими кольцами. В гетероарильных кольцевых системах, содержащих более двух конденсированных колец, насыщенное или частично ненасыщенное кольцо может быть дополнительно конденсировано с насыщенным или частично ненасыщенным кольцом, описанным в настоящем документе. Кроме того, при наличии трех или более конденсированных колец, гетероарильные группы, описанные в настоящем документе, могут иметь одно или более насыщенных или частично ненасыщенных спироконденсированных колец. Любое насыщенное или частично ненасыщенное кольцо, описанное в настоящем документе, необязательно замещено одной или более оксо-группами. Примеры кольцевых систем указанных гетероарильных групп включают, например, индолинил, индолинонил, дигидробензотиофенил, дигидробензофуран, хроманил, тиохроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, 3,4-дигидро-1Н-изохинолинил, 2,3-дигидробензофуранил, бензофуранонил, индолинил, оксиндолил, индолил, 1,6-дигидро-7Н-пиразоло[3,4-c]пиридин-7-онил, 7,8-дигидро-6Н-пиридо[3,2-b]пирролизинил, 8Н-пиридо[3,2-b]пирролизинил, 1,5,6,7-тетрагидроциклопента[b]пиразоло[4,3-e]пиридинил, 7,8-дигидро-6Н-пиридо[3,2-b]пирролизинил, пиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4Н)-онил, 3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-1(2Н)-онил, бензо[*c*][1,2]оксаборол-1(*3H*)-олил, 6,6a,7,8-тетрагидро-9*H*-пиридо[2,3-*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]оксазин-9-онил или 6a',7'-дигидро-6'Н,9'Н-спиро[циклопропан-1,8'-пиридо[2,3-*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]оксазин]-9'-онил.

[52] Галоген или «гало» относится к фтору, хлору, брому или иоду.

[53] Алкил относится к неразветвленному или разветвленному насыщенному углеводороду, содержащему 1-12 атомов углерода, предпочтительно 1-6 атомов углерода. Примеры (C_1-C_6) алкильной группы включают, но не ограничиваясь ими, метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, изопентил, неопентил и изогексил.

[54] «Алкокси» относится к неразветвленному или разветвленному насыщенному углеводороду, содержащему 1-12 атомов углерода, который содержит концевой атом «О» в цепи, т.е. -О(алкил). Примеры алкокси-групп включают, без ограничения, метокси, этокси, пропокси, бутокси, трет-бутокси или пентокси-группы.

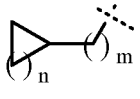
[55] «Алкенил» относится к неразветвленному или разветвленному ненасыщенному углеводороду, содержащему 2-12 атомов углерода. «Алкенильная» группа содержит по меньшей мере одну двойную связь в цепи. Двойная связь алкенильной группы может быть несопряженной или сопряженной с другой ненасыщенной группой. Примеры алкенильных

групп включают этенил, пропенил, н-бутенил, изо-бутенил, пентенил или гексенил. Алкенильная группа может быть незамещенной или замещенной. В данном контексте алкенил может быть неразветвленным или разветвленным.

[56] «Алкинил» относится к неразветвленному или разветвленному ненасыщенному углеводороду, содержащему 2-12 атомов углерода. «Алкинильная» группа содержит по меньшей мере одну тройную связь в цепи. Примеры алкенильных рупп включают этинил, пропаргил, н-бутинил, изо-бутинил, пентинил или гексинил. Алкинильная группа может быть незамещенной или замещенной.

[57] Термин «алкилен» или «алкиленил» относится к двухвалентному алкильному радикалу. Любая из вышеупомянутых одновалентных алкильных групп может быть алкиленом при отщеплении второго атома углерода от алкила. В данном контексте алкилен также может представлять собой C_1-C_6 алкилен. Дополнительно, алкилен может представлять собой C_1-C_4 алкилен. Типичные алкиленовые группы включают, но не ограничиваясь ими, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ и т.п.

[58] «Циклоалкил» означает моно- или полициклические насыщенные углеродные кольца, содержащие 3-18 атомов углерода, предпочтительно 3-10 атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептанил, циклооктанил, норборнил, норборенил, бицикло[2.2.2]октанил или бицикло[2.2.2]октенил.

[59] «Циклоалкилалкил» означает моноциклические насыщенные углеродные кольца, содержащие 3-24 атома углерода, предпочтительно 3-10 атомов углерода, дополнительно замещенные (C_1-C_6) алкильными группами. В целом, циклоалкилалкильные группы, описанные в настоящем документе, имеют следующую формулу 

, где m представляет собой целое число от 1 до 6, и n представляет собой целое число от 1 до 16. Циклоалкильное кольцо или карбоцикл может быть необязательно замещен одним или более заместителями, например, 1-5 заместителями в любой точке присоединения. Сами заместители могут быть необязательно замещенными. Примеры циклоалкильных групп включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептанил, циклооктанил, норборнил, норборенил, бицикло[2.2.2]октанил, бицикло[2.2.2]октенил, декагидронафталенил, октагидро-1H-инденил, циклопентенил,

циклогексенил, циклогекса-1,4-диенил, циклогекса-1,3-диенил, 1,2,3,4-тетрагидронафталенил, октагидропенталенил, 3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-1H-инденил, 1,2,3,3a-тетрагидропенталенил, бицикло[3.1.0]гексанил, бицикло[2.1.0]пентанил, спиро[3.3]гептанил, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[2.2.1]гепт-2-енил, бицикло[2.2.2]октанил, 6-метилбицикло[3.1.1]гептанил, 2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептанил и их производные.

[60] «Гетероциклил», «гетероцикл» или «гетероциклоалкил» означает моно- или полициклические кольца, содержащие 3-24 атома, предпочтительно 3-10 атомов, которые содержат углерод и один или более гетероатомов, выбранных из N, O, S, P или B, предпочтительно 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и S, и при этом указанные кольца не являются ароматическими. Структура гетероциклоалкильного кольца может быть замещена одним или более заместителями. Сами заместители могут быть необязательно замещенными. Примеры гетероциклильных колец включают, но не ограничиваясь ими, оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, оксазолинил, оксазолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, пиранил, тиопиранил, тетрагидропиранил, диоксалинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоморфолинил-S-оксид, тиоморфолинил-S-диоксид, пиперазинил, азепинил, оксепинил, диазепинил, тропанил, оксазолидинонил и гомотропанил.

[61] Термин «ароматический» означает плоское кольцо, содержащее $4n + 2$ электронов в сопряженной системе. В данном контексте «сопряженная система» означает систему связанных p-орбиталей с делокализованными электронами, и указанная система может содержать неподеленные пары электронов.

[62] Термин «галогеналкил» в данном контексте относится к алкильной группе, определение которой представлено в настоящем документе, которая замещена одним или более галогенами. Примеры галогеналкильных групп включают, но не ограничиваясь ими, трифторметил, дифторметил, пентафторэтил, трихлорметил и т.д.

[63] Термин «галогеналкокси» в данном контексте относится к алкокси-группе, определение которой представлено в настоящем документе, которая замещена одним или более галогенами. Примеры галогеналкильных рупп включают, но не ограничиваясь ими, трифторметокси, дифторметокси, пентафторэтокси, трихлорметокси и т.д.

[64] Термин «циано» в данном контексте означает заместитель, имеющий атом углерода, связанный с атомом азота тройной связью, т.е. C≡N или –CN.

[65] «Спироциклоалкил» или «спироциклил» означает углеродные бициклические кольцевые

системы, в которых оба кольца связаны через один атом. Такие кольца могут быть разными по размеру и природе или одинаковыми по размеру и природе. Примеры включают спиропентан, спирогексан, спирогептан, спирооктан, спирононан или спиродекан. Одно или оба кольца в спироцикле могут быть конденсированы с другим кольцевым карбоциклическим, гетероциклическим, ароматическим или гетероароматическим кольцом. Один или более атомов углерода в спироцикле могут быть заменены на гетероатом (например, O, N, S или P). (C_3-C_{12}) спироциклоалкил представляет собой спироцикл, содержащий от 3 до 12 атомов углерода. Один или более атомов углерода могут быть заменены на гетероатом.

[66] Термин «спирогетероциклоалкил», «спирогетероцикл» или «спирогетероциклил» означает спироцикл, в котором по меньшей мере одно из колец представляет собой гетероцикл (например, по меньшей мере одно из колец представляет собой фуранил, морфолинил или пиперидинил).

[67] Термин «сольват» относится к комплексу переменной стехиометрии, образованному между растворенным веществом и растворителем. Такие растворители в контексте настоящего описания не должны влиять на биологическую активность растворенного вещества. Примеры подходящих растворителей включают, но не ограничиваясь ими, воду, MeOH, EtOH и AcOH. Сольваты, в которых молекулой растворителя является вода, обычно называют гидратами. Гидраты включают композиции, содержащие стехиометрическое количество воды, а также композиции, содержащие переменное количество воды.

[68] Термин «изомер» относится к соединениям, которые имеют одинаковый состав и молекулярную массу, но отличаются физическими и/или химическими свойствами. Структурное различие может заключаться в строении (геометрические изомеры) или в способности вращать плоскость поляризованного света (стереоизомеры). В отношении стереоизомеров, соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) могут иметь один или более асимметричных атомов углерода и могут находиться в форме рацематов, рацемических смесей и отдельных энантиомеров или диастереомеров.

[69] Настоящее описание также предусматривает соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) с изотопной меткой (например, соединения, меченые ^{2}H и ^{14}C). Изотопы дейтерия (т.е. ^{2}H или D) и углерода-14 (т.е. ^{14}C), являются наиболее предпочтительными благодаря простоте получения и обнаружения. Кроме того, замена на более тяжелые изотопы, такие как дейтерий, может давать определенное терапевтическое

преимущество благодаря более высокой метаболической стабильности (например, увеличение периода полувыведения *in vivo* или снижение необходимых доз), и, следовательно, они могут быть предпочтительны при некоторых обстоятельствах. Соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II)с изотопной меткой обычно могут быть получены следующими способами, аналогичными тем, которые описаны на приведенных ниже схемах и/или в примерах, посредством замены реагента без изотопной метки на соответствующий реагент с изотопной меткой.

[70] Настоящее описание также включает фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество описанного соединения и фармацевтически приемлемого носителя.

[71] «Пациентом» или «субъектом» является млекопитающее, например, человек, мышь, крыса, морская свинка, собака, кошка, лошадь, корова, свинья или примат, не являющийся человеком, такой как обезьяна, шимпанзе, павиан или резус. Предпочтительно, млекопитающим является человек.

[72] При использовании в отношении соединения «эффективное количество» относится к количеству или дозе соединения, которая при однократном или многократном введении дозы пациенту обеспечивает требуемый эффект у пациента, проходящего диагностику или лечение. Эффективное количество может быть без труда установлено специалистом в данной области техники посредством применения известных технологий и наблюдения результатов, полученных при аналогичных обстоятельствах. При определении эффективного для пациента количества наблюдающий врач-диагност учитывает множество факторов, включая, но не ограничиваясь ими: биологический вид пациента; его размер, возраст и общее состояние здоровья; конкретное вовлеченное заболевание или нарушение; степень вовлеченности или тяжесть заболевания или нарушения; реакцию конкретного пациента; конкретное введенное соединение; способ введения; характеристики биодоступности введенного препарата; выбранную схему лечения; применение сопутствующих лекарственных препаратов; и другие релевантные обстоятельства.

[73] Термин «носитель» в данном контексте включает носители, вспомогательные вещества и разбавители, и означает материал, композицию или среду, такую как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующий в переносе или доставке фармацевтического агента из одного органа или части тела к другому органу или части тела субъекта.

[74] Термин «лечение» в отношении субъекта включает ограничение, замедление, остановку или реверсирование развития или тяжести существующего симптома или нарушения.

[75] Термин «нарушение» использован в настоящем описании для обозначения и взаимозаменяемо с терминами «заболевание», «патологическое состояние» или «болезнь», если не указано иное.

[76] Термин «вводить», «вводимый» или «введение» в данном контексте относится к прямому введению субъекту описанного соединения или фармацевтически приемлемой соли описанного соединения или композиции, или к введению субъекту пролекарственного производного или аналога соединения или фармацевтически приемлемой соли соединения или композиции, которая может образовывать эквивалентное количество активного соединения в организме субъекта.

[77] Термин «пролекарство» в данном контексте означает соединение, которое может метаболически (например, посредством гидролиза) превращаться в описанное соединение in vivo.

[78] Термин «соли» относится к фармацевтически приемлемым солям. Образование соли может происходить при добавлении фармацевтически приемлемой кислоты с получением соли присоединения кислоты, или при добавлении фармацевтически приемлемого основания с получением соли присоединения основания. Соли также могут образовываться одновременно со снятием защиты с атома азота или кислорода. Фармацевтически приемлемые соли и общие способы их получения хорошо известны в данной области техники (см., например, P. Stahl, *et al. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, 2^{e} пересмотренное издание (Wiley-VCH, 2011); S.M. Berge, *et al.*, “Pharmaceutical Salts,” *Journal of Pharmaceutical Sciences*, том 66, № 1, январь, 1977). Примеры «фармацевтически приемлемых солей» включают, например, водорастворимые и нерастворимые в воде соли, такие как ацетатные, амсонатные (4,4-диаминостильбен-2,2-дисульфонатные), бензолсульфонатные, бензоатные, бикарбонатные, бисульфатные, битартратные, боратные, бромидные, бутиратные, кальциевые, кальций-эдетатные, камзилатные, карбонатные, хлоридные, цитратные, клавуланатные, дигидрохлоридные, эдетатные, эдизилатные, эстолатные, эзилатные, фумаратные, глюцептатные, глюконатные, глутаматные, гликоллиларсанилатные, гексафторфосфатные, гексилрезорцинатные, гидрабаминовые, гидробромидные, гидрохлоридные, гидроксинафтоатные, иодидные, изетионатные, лактатные, лактобионатные, лауратные, магниевые, малатные, малеатные,

манделатные, мезилатные, метилбромидные, метилнитратные, метилсульфатные, мукатные, напсилатные, нитратные, аммониевая соль N-метилглюкамина, 3-гидрокси-2-нафтоатные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, пантотенатные, фосфатные/дифосфатные, пикратные, полигалактуронатные, пропионатные, п-толуолсульфонатные, салицилатные, стеаратные, субацетатные, сукцинатные, сульфатные, сульфосалицилатные, таннатные, тартратные, теоклатные, тозилатные, триэтиодидные и валератные соли.

[79] Термин «фармацевтически приемлемая соль» также относится к соли композиции формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II), имеющей, например, кислотную функциональную группу, такую как функциональная группа карбоновой кислоты, и основания.

[80] Термин «модулировать», «модулирование» или «модулирует» в данном контексте относится к биологической активности соединения или субстрата, который ингибирует и/или активирует PI3K.

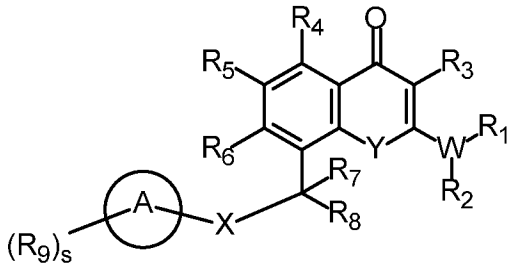
[81] «Ингибиторы PI3K» в данном контексте относятся к соединениям формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) и/или к композициям, содержащим соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II), которое ингибирует PI3K.

[82] Количество соединения или композиции, описанной в настоящем документе, необходимое для достижения терапевтического эффекта, можно определить эмпирически в соответствии с обычными способами для конкретной цели. Обычно для введения терапевтических агентов (например, соединений или композиций формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) (и/или дополнительных агентов), описанных в настоящем документе) в терапевтических целях указанные терапевтические агенты вводят в фармакологически эффективной дозе. «Фармакологически эффективное количество», «фармакологически эффективная доза», «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» относится к количеству, достаточному для обеспечения требуемого физиологического эффекта, или к количеству, которое может обеспечивать достижение требуемого результата, в частности, для лечения нарушения или заболевания. Эффективное количество в данном контексте включает количество, достаточное, например, для задержки развития симптома нарушения или заболевания, изменения течения симптома нарушения или заболевания (например, замедления прогрессирования симптома заболевания), уменьшения или устранения одного или более симптомов или проявлений нарушения или заболевания и реверсирования симптома нарушения или заболевания.

Например, введение терапевтических агентов пациенту, страдающему от рака, обеспечивает терапевтическое преимущество не только при устранении или облегчении первопричинного состояния, но и если пациент отмечает уменьшение тяжести или продолжительности симптомов, связанных с заболеванием, например, снижение опухолевой массы, сокращение циркулирующих опухолевых клеток, увеличение выживаемости без прогрессирования. Терапевтическая польза также включает прекращение или замедление прогрессирования первопричинного заболевания или нарушения, независимо от достижения положительной динамики.

Соединения согласно настоящему описанию

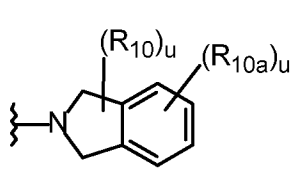
[83] В одном аспекте настоящего описания предложены соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, или их пролекарства, сольваты, гидраты, изомеры или таутомеры:



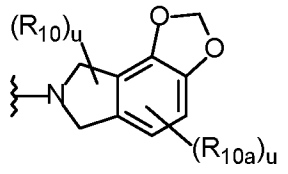
(I)

где **R1**, **R2**, **R3**, **R4**, **R5**, **R6**, **R7**, **R8**, **R9**, **W**, **X**, **Y**, **s** и **кольцо A** являются такими, как описано в сущности изобретения для формулы (I).

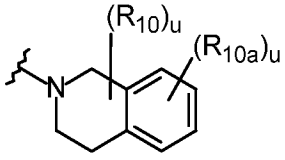
[84] В предпочтительном варианте реализации формулы (I) **X** представляет собой –N**R12**– или –O–; **Y** представляет собой –C(**R11**)2–, –O–, –N**R11**– или –S–; **WR1R2** представляет собой группу формулы:



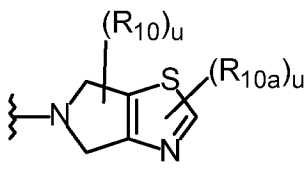
,



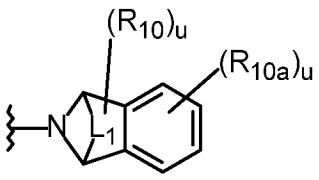
,



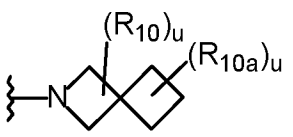
,



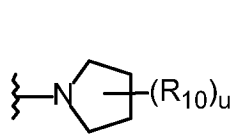
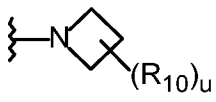
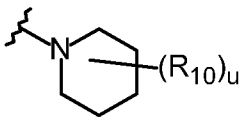
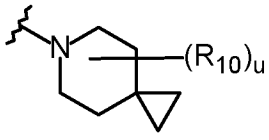
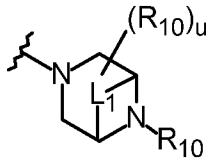
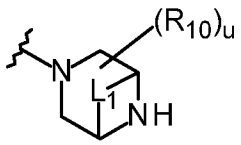
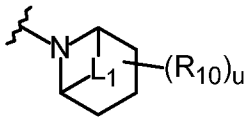
,



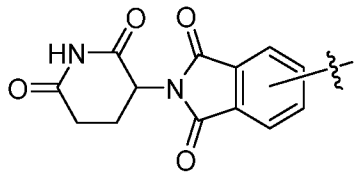
,



,

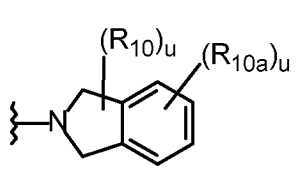
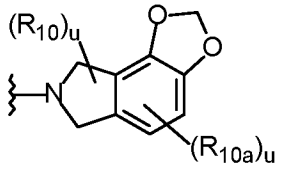
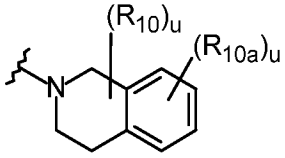
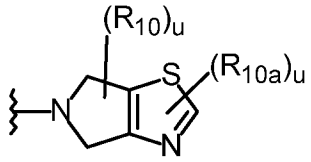
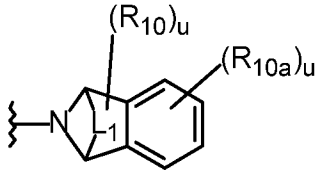
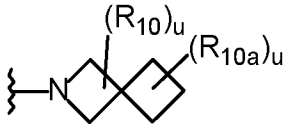
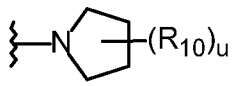
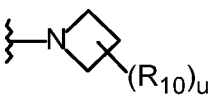
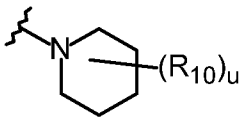
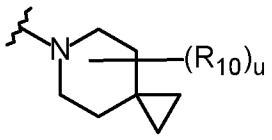
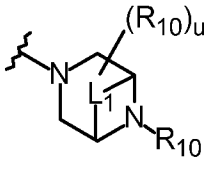
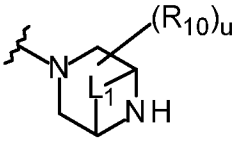
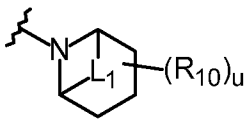








или ; $\mathbf{R_{10}}$ в каждом случае независимо представляет собой оксо, галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_n$-OR_{12}, $–(CH_2)_n$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_n$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_n$-$C(O)N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n$-SO_2R_{12}, $–(CH_2)_n$-O-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{13}$, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, $–(CH_2)_n$-арил или гетероарил, причем указанный циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещен галогеном, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, $–(CH_2)_n$-SO_2R_{12}, $–(CH_2)_n$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_n$-$C(O)OR_{12}$ или $–(CH_2)_n$-$C(O)N(R_{12})_2$, или два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3-C_{10} циклоалкил, арил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, или гетероарил, при этом указанный циклоалкил, арил, гетероцикл и гетероарил необязательно замещены одним или более оксо, $=NR_{12}$, галогенами, –CN, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_n$-OR_{12}, $–(CH_2)_n$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_n$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_n$-$C(O)N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n$-SO_2R_{12}, C_3-C_6 циклоалкилами, арилами, гетероарилами или R_{15}; $\mathbf{R_{10a}}$ в каждом случае независимо представляет собой галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или $–(CH_2)_n$-OR_{12}; $–\mathbf{L_1}–$ отсутствует, представляет собой $–(CH_2)–$ или $–(CH_2)_2–$; **u** в каждом случае независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4; каждый $\mathbf{R_3}$, $\mathbf{R_4}$, $\mathbf{R_5}$ и $\mathbf{R_6}$ независимо представляет собой H, галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_m$-R_{12}, $–(CH_2)_m$-OR_{12}, $–(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$, C_3-C_{10} циклоалкил, арил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S; каждый $\mathbf{R_7}$ и $\mathbf{R_8}$ независимо представляет собой H, галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси; по меньшей мере один $\mathbf{R_9}$ представляет собой $–C(O)OR_{12}$, и каждый из остальных $\mathbf{R_9}$ в каждом случае независимо представляет собой оксо, $=NR_{11}$, галоген, –CN, $–NO_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил,

C_1-C_6 алкокси, $-(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, $-(CH_2)_m$-OR_{12}, $-(CH_2)_m$-$CR_{13}(OH)$-R_{12}, $-(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, $-(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$, $-(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$, $-(CH_2)_m$-$C(O)N(OH)R_{12}$, $-(CH_2)_m$-SO_2R_{12}, $-(CH_2)_m$-SO_2-OR_{12}, $-(CH_2)_m$-$SO_2N(R_{12})_2$, $-(CH_2)_m$-$P(O)(OR_{12})_2$, $-(CH_2)_m$-$P(O)(R_{12})_2$, $-(CH_2)_m$-$P(O)(OR_{13})R_{12}$, $-(CH_2)_m$-$B(OH)_2$, $-(CH_2)_m$-$B(R_{12})_2$, $-(CH_2)_m$-O-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{13}$, $-(CH_2)_m$-NR_{12}-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{13}$, $-(CH_2)_m$-$C(O)$-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{13}$, $-(CH_2)_m$-$C(O)O$-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{13}$, $-(CH_2)_m$-$C(O)NR_{12}$-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{13}$, $-(CH_2)_m$-$C(O)$-NR_{12}-SO_2R_{13}, $-(CH_2)_m$-SO_2NR_{12}-$C(O)R_{13}$, $-(CH_2)_m$-$S(O)(NR_{12})$-R_{13}, C_3-C_{10} циклоалкил, арил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом указанный C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{10} циклоалкил, арил, гетероцикл или гетероарил необязательно замещен одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси, или два **R9** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3-C_{10} циклоалкил, арил или гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный циклоалкил, арил или гетероцикл необязательно замещен одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, $–NH_2$, =NH, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси; **R11** представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил; каждый **R12** и **R13** в каждом случае независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $-(CH_2)_q$-O-$C(O)$-$(CH_2)_r$-R_{14}, $-(CH_2)_q$-NH-$C(O)$-$(CH_2)_r$-R_{14}, $-(CH_2)_q$-O-$C(O)$-$(CH_2)_r$-OR_{14}, $-(CH_2)_q$-NH-$C(O)$-$(CH_2)_r$-OR_{14}, $-(CH_2)_q$-O-$(CH_2)_r$-R_{14}, $-(CH_2)_q$-NH-$(CH_2)_r$-R_{14}, $-(CH_2)_q$-O-$(CH_2)_r$-OR_{14}, $-(CH_2)_q$-NH-$(CH_2)_r$-OR_{14}, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, $-(CH_2)_q$-арил или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, причем указанный циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более галогенами, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси; **кольцо A** представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил, арил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S; **R14** представляет собой  ; два **R15** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют циклоалкил, арил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, или гетероарил, причем указанный

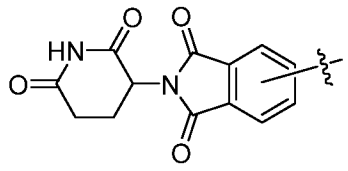
циклоалкил, арил, гетероцикл и гетероарил необязательно замещен одним или более C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_n$-OR_{12}, $–(CH_2)_n$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_n$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_n$-$C(O)N(R_{12})_2$ или $–(CH_2)_n$-SO_2R_{12}; каждый **n, m, q** или **r** в каждом случае независимо равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и **s** равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

[85] В другом предпочтительном варианте реализации формулы (I) **X** представляет собой $–NR_{12}–$ или –O–; **Y** представляет собой $–C(R_{11})_2–$, –O–, $–NR_{11}–$ или –S–; WR_1R_2 представляет собой группу формулы:

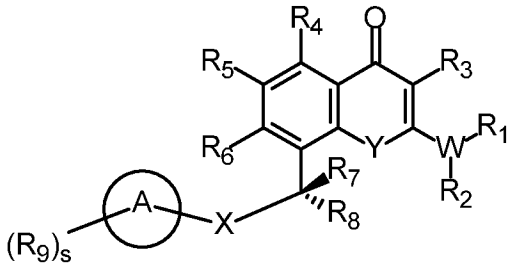

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

или

;

R_{10} в каждом случае независимо представляет собой оксо, галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_n$-OR_{12}, $–(CH_2)_n$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_n$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_n$-$C(O)N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n$-SO_2R_{12}, $–(CH_2)_n$-O-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{13}$, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, $–(CH_2)_n$-арил или гетероарил, причем указанный циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещено галогеном, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $–(CH_2)_n$-SO_2R_{12}; **R_{10a}** в каждом случае независимо представляет собой галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или $–(CH_2)_n$-OR_{12}; **$–L_1–$** представляет собой $–(CH_2)–$ или $–(CH_2)_2–$; **u** в каждом случае независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4; каждый **R_3**, **R_4**, **R_5** и **R_6** независимо представляет собой H, галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6

алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_m$-R_{12}, $–(CH_2)_m$-OR_{12}, $–(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$, C_3-C_{10} циклоалкил, арил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S; каждый **R_7** и **R_8** независимо представляет собой H, галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси; по меньшей мере один **R_9** представляет собой $–C(O)OR_{12}$, и каждый из остальных **R_9** в каждом случае независимо представляет собой оксо, $=NR_{11}$, галоген, –CN, $–NO_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-OR_{12}, $–(CH_2)_m$-$CR_{13}(OH)$-R_{12}, $–(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$C(O)N(OH)R_{12}$, $–(CH_2)_m$-SO_2R_{12}, $–(CH_2)_m$-SO_2-OR_{12}, $–(CH_2)_m$-$SO_2N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$P(O)(OR_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$P(O)(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$P(O)(OR_{13})R_{12}$,$–(CH_2)_m$-$B(OH)_2$, $–(CH_2)_m$-$B(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-O-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{13}$, $–(CH_2)_m$-NR_{12}-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{13}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)$-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{13}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)O$-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{13}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)NR_{12}$-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{13}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)$-NR_{12}-SO_2R_{13}, $–(CH_2)_m$-SO_2NR_{12}-$C(O)R_{13}$, $–(CH_2)_m$-$S(O)(NR_{12})$-R_{13}, C_3-C_{10} циклоалкил, арил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, причем указанный C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{10} циклоалкил, арил, гетероцикл или гетероарил необязательно замещен одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси; или два **R_9** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3-C_{10} циклоалкил, арил или гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный циклоалкил, арил или гетероцикл необязательно замещен одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, $–NH_2$, =NH, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси; **R_{11}** представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил; каждый **R_{12}** и **R_{13}** в каждом случае независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_q$-O-$C(O)$-$(CH_2)_r$-R_{14}, $–(CH_2)_q$-NH-$C(O)$-$(CH_2)_r$-R_{14}, $–(CH_2)_q$-O-$C(O)$-$(CH_2)_r$-OR_{14}, $–(CH_2)_q$-NH-$C(O)$-$(CH_2)_r$-OR_{14}, $–(CH_2)_q$-O-$(CH_2)_r$-R_{14}, $–(CH_2)_q$-NH-$(CH_2)_r$-R_{14}, $–(CH_2)_q$-O-$(CH_2)_r$-OR_{14}, $–(CH_2)_q$-NH-$(CH_2)_r$-OR_{14}, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, $–(CH_2)_q$-арил или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом указанный циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещены одним или более

галогенами, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси; **кольцо А** представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил, арил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S; $\mathbf{R_{14}}$ представляет собой  ; каждый **n, m, q** или **r** в каждом случае независимо равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и **s** равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

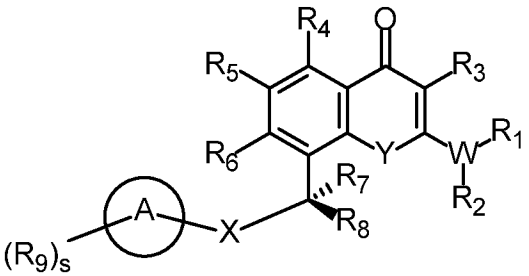
[86] В дополнительном аспекте настоящего описания предложены соединения формулы (Ia) или их фармацевтически приемлемые соли, или их пролекарства, сольваты, гидраты, изомеры или таутомеры:



(Ia)

где $\mathbf{R_8}$ представляет собой H, и $\mathbf{R_7}$ не представляет собой H, и $\mathbf{R_1}$, $\mathbf{R_2}$, $\mathbf{R_3}$, $\mathbf{R_4}$, $\mathbf{R_5}$, $\mathbf{R_6}$, $\mathbf{R_7}$, $\mathbf{R_9}$, **W, X, Y, s** и **кольцо А** являются такими, как описано в сущности изобретения для формулы (I).

[87] В дополнительном аспекте настоящего описания предложены соединения формулы (Ib) или их фармацевтически приемлемые соли, или их пролекарства, сольваты, гидраты, изомеры или таутомеры:

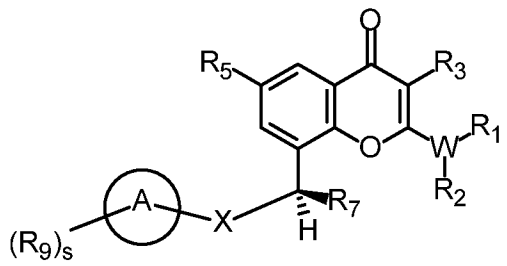


(Ib)

где $\mathbf{R_8}$ представляет собой H, и $\mathbf{R_7}$ не представляет собой H, и $\mathbf{R_1}$, $\mathbf{R_2}$, $\mathbf{R_3}$, $\mathbf{R_4}$, $\mathbf{R_5}$, $\mathbf{R_6}$, $\mathbf{R_7}$, $\mathbf{R_9}$, **W, X, Y, s** и **кольцо А** являются такими, как описано в сущности изобретения для формулы (I).

[88] В дополнительном аспекте настоящего описания предложены соединения формулы (Ic) или их фармацевтически приемлемые соли, или их пролекарства, сольваты, гидраты,

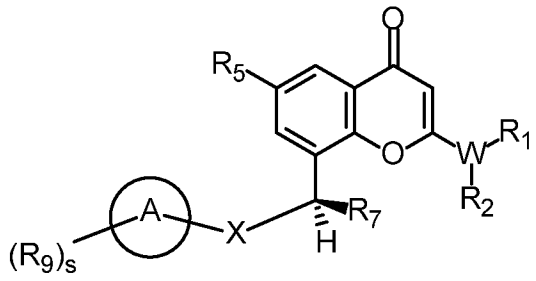
изомеры или таутомеры:



(Ic)

где **R7** не представляет собой H, и **R1**, **R2**, **R5**, **R7**, **R9**, **W, X, s** и **кольцо A** являются такими, как описано в сущности изобретения для формулы (I), и при этом **R3** представляет собой галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_m$-R_{12}, $–(CH_2)_m$-OR_{12}, $–(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$, C_3-C_{10} циклоалкил, арил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

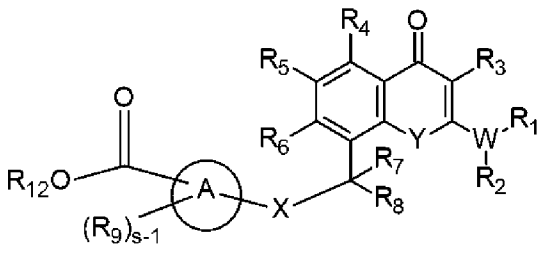
[89] В дополнительном аспекте настоящего описания предложены соединения формулы (Id) или их фармацевтически приемлемые соли, или их пролекарства, сольваты, гидраты, изомеры или таутомеры:



(Id)

где **R7** не представляет собой H, и **R1**, **R2**, **R5**, **R7**, **R9**, **X, W, s** и **кольцо A** являются такими, как описано в сущности изобретения для формулы (I).

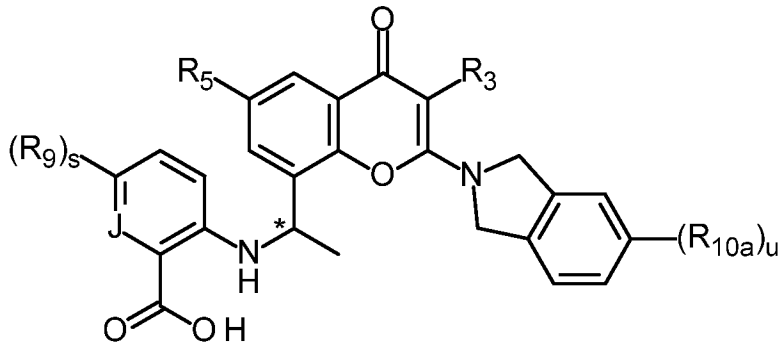
[90] В дополнительном аспекте настоящего описания предложены соединения формулы (Ie) или их фармацевтически приемлемые соли, или их пролекарства, сольваты, гидраты, изомеры или таутомеры:



(Ie)

где **R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{12}, X, Y** и **кольцо A** являются ткими, как описано в сущности изобретения для формулы (I), **W** представляет собой -N-, и **R_1** и **R_2** вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более **R_{10}**, и при этом указанный гетероцикл не представляет собой необязательно замещенный морфолин, и **s** равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

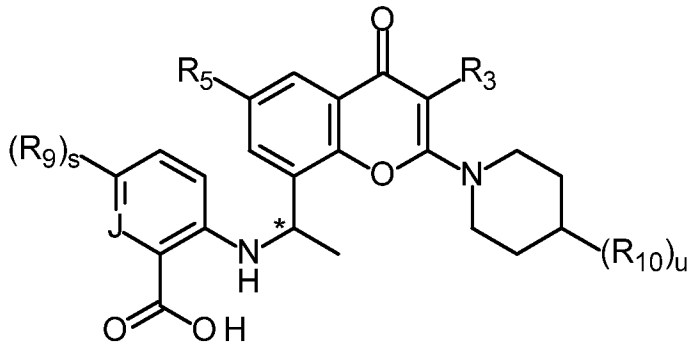
[91] В дополнительном аспекте настоящего описания предложены соединения формулы (If) или их фармацевтически приемлемые соли, или их пролекарства, сольваты, гидраты, изомеры или таутомеры:



(If)

где R_3, R_5 и R_9 являются такими, как описано в сущности изобретения для формулы (I), R_{10a} представляет собой галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или –$(CH_2)_n$-OR_{12}, s равен 0 или 1, u равен 0 или 1, J представляет собой C или N, и * означает стереоцентр.

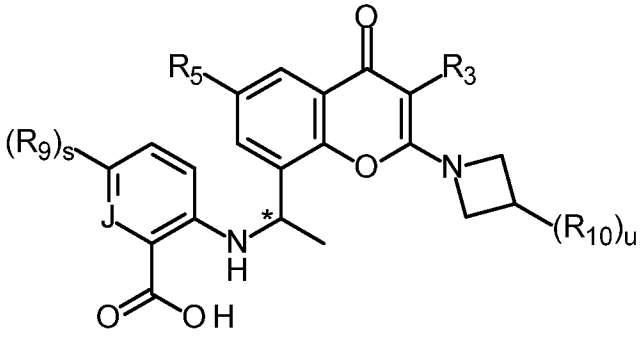
[92] В дополнительном аспекте настоящего описания предложены соединения формулы (Ig) или их фармацевтически приемлемые соли, или их пролекарства, сольваты, гидраты, изомеры или таутомеры:



(Ig)

где R_3, R_5, R_9, R_{10} являются такими, как описано в сущности изобретения для формулы (I), s равен 0 или 1, u равен 0, 1 или 2, J представляет собой C или N, и * означает стереоцентр.

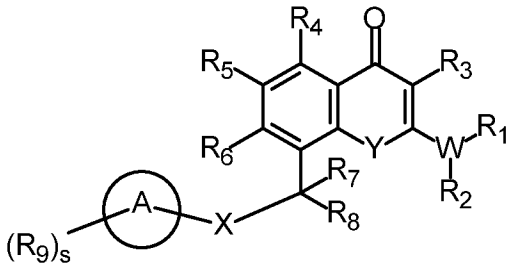
[93] В дополнительном аспекте настоящего описания предложены соединения формулы (Ih) или их фармацевтически приемлемые соли, или их пролекарства, сольваты, гидраты, изомеры или таутомеры:



(Ih)

где R_3, R_5, R_9, R_{10} являются такими, как описано в сущности изобретения для формулы (I), s равен 0 или 1, u равен 0, 1 или 2, J представляет собой C или N, и * означает стереоцентр.

[94] В дополнительном аспекте настоящего описания предложены соединения формулы (II):



(II)

или их пролекарства, сольваты, энантиомеры, стереоизомеры, таутомеры или фармацевтически приемлемые соли, где

X представляет собой –N**R12**– или –O–;

Y представляет собой –C(**R11**)$_2$–, –O–, –N**R11**– или –S–;

W представляет собой -N-, –O– или –S–, причем если **W** представляет собой -O- или -S-, то **R1** или **R2** отсутствует;

каждый **R1** и **R2** независимо отсутствует, представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, –$(CH_2)_m$-R_{12}, –$(CH_2)_m$-OR_{12}, –$(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, –$(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, –$(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$, –$(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил, или

R1 и **R2** вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более **R10**;

каждый **R3**, **R4**, **R5** и **R6** независимо представляет собой H, галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_m$-R_{12}, $–(CH_2)_m$-OR_{12}, $–(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, арил или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S;

каждый **R7** и **R8** независимо представляет собой H, галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси;

каждый **R9** в каждом случае независимо представляет собой оксо, $=NR_{11}$, галоген, –CN, $–NO_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-OR_{12}, $–(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-SO_2R_{12}, $–(CH_2)_m$-SO_2-OR_{12}, $–(CH_2)_m$-$SO_2N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$CON(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$P(O)(OR_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$P(O)(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$B(OH)_2$, $–(CH_2)_m$-$B(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-O-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{13}$, $–(CH_2)_m$-NR_{12}-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{13}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)$-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{13}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)O$-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{13}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)NR_{12}$-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{13}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)$-NR_{12}-SO_2R_{13}, $–(CH_2)_m$-SO_2NR_{12}-$C(O)R_{13}$, $–(CH_2)_m$-$S(O)(NR_{12})$-R_{13}, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, арил или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, причем указанный C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси, или

два **R9** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3-C_{10} циклоалкил или гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, $–NH_2$, =NH, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси;

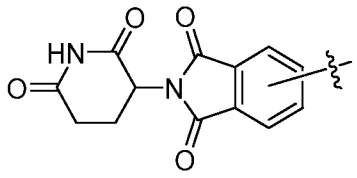
каждый **R10** в каждом случае независимо представляет собой оксо, галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_n$-OR_{12}, $–(CH_2)_n$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_n$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_n$-$C(O)N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n$-SO_2R_{12}, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил, причем указанный циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещен C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси, или

два **R_{10}** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил или гетероарил, причем указанный арил и гетероарил необязательно замещен одним или более оксо, $=NR_{12}$, галогенами, $-CN$, $-NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_1-C_6 алкокси, $-(CH_2)_n$-OR_{12}, $-(CH_2)_n$-$N(R_{12})_2$, $-(CH_2)_n$-$C(O)R_{12}$, $-(CH_2)_n$-$C(O)OR_{12}$, $-(CH_2)_n$-$C(O)N(R_{12})_2$, $-(CH_2)_n$-SO_2R_{12};

R_{11} представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил;

каждый **R_{12}** и **R_{13}** в каждом случае независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $-(CH_2)_q$-O-C(O)-$(CH_2)_r$-R_{14}, $-(CH_2)_q$-NH-C(O)-$(CH_2)_r$-R_{14}, $-(CH_2)_q$-O-C(O)-$(CH_2)_r$-OR_{14}, $-(CH_2)_q$-NH-C(O)-$(CH_2)_r$-OR_{14}, $-(CH_2)_q$-O-$(CH_2)_r$-R_{14}, $-(CH_2)_q$-NH-$(CH_2)_r$-R_{14}, $-(CH_2)_q$-O-$(CH_2)_r$-OR_{14}, $-(CH_2)_q$-NH-$(CH_2)_r$-OR_{14}, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, арил или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S;

кольцо A представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, арил или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R_{14} представляет собой  ; и

каждый **n, m, q, r** или **s** в каждом случае независимо равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6,

при условии, что если R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, причем указанный гетероцикл представляет собой морфолин, и R_5 представляет собой $-CH_3$, то либо (a) указанный морфолин является замещенным, либо (b) кольцо A не представляет собой фенил.

[95] В предпочтительном варианте реализации (1) формулы (I), (Ia), (Ib) или (II) s равен по меньшей мере 1, и по меньшей мере один R_9 представляет собой $-C(O)OR_{12}$.

[96] В предпочтительном варианте реализации (2) формулы (I), (Ia), (Ib) или (II) W представляет собой -N-, а **R_1** и **R_2** вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более **R_{10}**, и при этом указанный гетероцикл не представляет собой необязательно замещенный морфолин.

[97] В предпочтительном варианте реализации (3) формулы (I), (Ia), (Ib) или (II) s равен по меньшей мере 1, по меньшей мере один R_9 представляет собой $-C(O)OR_{12}$, W представляет

собой -N-, а **R_1** и **R_2** вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более **R_{10}**, и при этом указанный гетероцикл не представляет собой необязательно замещенный морфолин.

[98] Следует понимать, что для соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) каждый **R_1**, **R_2**, **R_3**, **R_4**, **R_5**, **R_6**, **R_7**, **R_8**, **R_9**, **R_{10}**, **R_{11}**, **R_{12}**, **R_{13}**, **R_{14}**, **X, Y, W, s** и **кольцо A** может быть выбран, если это уместно, из групп, описанных в настоящем документе, и любую группу, описанную в настоящем документе для любого из **R_1**, **R_2**, **R_3**, **R_4**, **R_5**, **R_6**, **R_7**, **R_8**, **R_9**, **R_{10}**, **R_{11}**, **R_{12}**, **R_{13}**, **R_{14}**, **X, Y, W, s** и **кольца A**, можно комбинировать, если это уместно, с любой группой, описанной в настоящем документе для одного или более остальных из **R_1**, **R_2**, **R_3**, **R_4**, **R_5**, **R_6**, **R_7**, **R_8**, **R_9**, **R_{10}**, **R_{11}**, **R_{12}**, **R_{13}**, **R_{14}**, **X, Y, W, s** и **кольца A**.

[99] В одном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров Y представляет собой -O-.

[100] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_3 представляет собой H.

[101] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_3 представляет собой –CN, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, $–(CH_2)_m$-OR_{12}, $–(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, C_3-C_{10} циклоалкил, арил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из O, N и S; предпочтительно, R_3 представляет собой -CN, C_1-C_3 алкил, $–(CH_2)_m$-OH, циклопропил или изоксазол; более предпочтительно, R_3 представляет собой –CN или C_1-C_3 алкил; наиболее предпочтительно, R_3 представляет собой –CN или метил.

[102] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_4 представляет собой H.

[103] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси; более предпочтительно, R_5 представляет собой H, галоген, метил или

трифторметил.

[104] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_6 представляет собой H.

[105] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_3 представляет собой –CN, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, –$(CH_2)_m$-OR_{12}, –$(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, C_3-C_{10} циклоалкил, арил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из O, N и S, и R_4 представляет собой H; предпочтительно, R_3 представляет собой –CN, C_1-C_3 алкил, –$(CH_2)_m$-OH, циклопропил или изоксазол, и R_4 представляет собой H; более предпочтительно, R_3 представляет собой –CN или C_1-C_3 алкил, и R_4 представляет собой H; наиболее предпочтительно, R_3 представляет собой –CN или метил, и R_4 представляет собой H.

[106] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_3 представляет собой –CN, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, –$(CH_2)_m$-OR_{12}, –$(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, C_3-C_{10} циклоалкил, арил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из O, N и S, R_4 представляет собой H, и R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси; предпочтительно, R_3 представляет собой –CN, C_1-C_3 алкил, –$(CH_2)_m$-OH, циклопропил или изоксазол, R_4 представляет собой H, и R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси; более предпочтительно, R_3 представляет собой –CN или C_1-C_3 алкил, R_4 представляет собой H, и R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил; наиболее предпочтительно, R_3 представляет собой –CN или метил, R_4 представляет собой H, и R_5 представляет собой H, галоген, метил или трифторметил.

[107] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_3 представляет собой –CN, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, –$(CH_2)_m$-OR_{12}, –$(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, C_3-C_{10} циклоалкил, арил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из O, N и S, и каждый R_4 и R_6 представляет собой H; предпочтительно, R_3 представляет собой –CN, C_1-C_3 алкил, –$(CH_2)_m$-OH, циклопропил или изоксазол, и каждый R_4 и R_6 представляет собой H; более предпочтительно, R_3 представляет

собой –CN или C_1-C_3 алкил, и каждый R_4 и R_6 представляет собой H; наиболее предпочтительно, R_3 представляет собой –CN или метил, и каждый R_4 и R_6 представляет собой H.

[108] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_3 представляет собой –CN, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, –$(CH_2)_m$-OR_{12}, –$(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, C_3-C_{10} циклоалкил, арил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из O, N и S, и R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси; предпочтительно, R_3 представляет собой –CN, C_1-C_3 алкил, –$(CH_2)_m$-OH, циклопропил или изоксазол, и R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси; более предпочтительно, R_3 представляет собой –CN или C_1-C_3 алкил, и R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил; наиболее предпочтительно, R_3 представляет собой –CN или метил, и R_5 представляет собой H, галоген, метил или трифторметил.

[109] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_3 представляет собой –CN, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, –$(CH_2)_m$-OR_{12}, –$(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, C_3-C_{10} циклоалкил, арил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из O, N и S, и R_6 представляет собой H; более предпочтительно, R_3 представляет собой –CN или C_1-C_3 алкил, и R_6 представляет собой H; наиболее предпочтительно, R_3 представляет собой –CN или метил, и R_6 представляет собой H.

[110] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_3 представляет собой –CN, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, –$(CH_2)_m$-OR_{12}, –$(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, C_3-C_{10} циклоалкил, арил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из O, N и S, R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси, и R_6 представляет собой H; предпочтительно, R_3 представляет собой –CN, C_1-C_3 алкил, –$(CH_2)_m$-OH, циклопропил или изоксазол, R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси, и R_6 представляет собой H; более предпочтительно, R_3 представляет собой –CN или C_1-C_3 алкил, R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, и R_6

представляет собой H; наиболее предпочтительно, R_3 представляет собой –CN или метил, R_5 представляет собой H, галоген, метил или трифторметил, и R_6 представляет собой H.

[111] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров каждый R_3 и R_4 представляет собой H.

[112] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров каждый R_3 и R_4 представляет собой H, и R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси; предпочтительно, каждый R_3 и R_4 представляет собой H, и R_5 представляет собой H, галоген, метил или трифторметил.

[113] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров каждый R_3, R_4 и R_6 представляет собой H.

[114] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_3 представляет собой H, и R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси; предпочтительно, R_3 представляет собой H, и R_5 представляет собой H, галоген, метил или трифторметил.

[115] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров каждый R_3 и R_6 представляет собой H.

[116] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров каждый R_3 и R_6 представляет собой H, и R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси; предпочтительно, каждый R_3 и R_6 представляет собой H, и R_5 представляет собой H, галоген, метил или трифторметил.

[117] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_4 представляет собой H, и R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси; предпочтительно, R_5 представляет собой H, галоген, метил или трифторметил.

[118] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II)

или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси; и R_6 представляет собой H; предпочтительно, R_5 представляет собой H, галоген, метил или трифторметил, и R_6 представляет собой H.

[119] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси, и каждый R_4 и R_6 представляет собой H; предпочтительно, R_5 представляет собой H, галоген, метил или трифторметил, и каждый R_4 и R_6 представляет собой H.

[120] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_3 представляет собой –CN, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, –$(CH_2)_m$-OR_{12}, –$(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, C_3-C_{10} циклоалкил, арил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из O, N и S, каждый R_4 и R_6 представляет собой H, и R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси; предпочтительно, R_3 представляет собой –CN, C_1-C_3 алкил, –$(CH_2)_m$-OH, циклопропил или изоксазол, каждый R_4 и R_6 представляет собой H, и R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси; более предпочтительно, R_3 представляет собой –CN или C_1-C_3 алкил, каждый R_4 и R_6 представляет собой H, и R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил; наиболее предпочтительно, R_3 представляет собой –CN или метил, каждый R_4 и R_6 представляет собой H, и R_5 представляет собой H, галоген, метил или трифторметил.

[121] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров каждый R_3, R_4 и R_6 представляет собой H, и R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси; предпочтительно, каждый R_3, R_4 и R_6 представляет собой H, и R_5 представляет собой H, галоген, метил или трифторметил.

[122] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров X представляет собой –NR_{12}–, предпочтительно -NH-.

[123] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II)

или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_7 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил. В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_7 представляет собой C_1-C_3 алкил (предпочтительно метил).

[124] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ie) или (II) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_8 представляет собой H.

[125] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_7 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, и X представляет собой $–NR_{12}–$, предпочтительно -NH-. В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_7 представляет собой C_1-C_3 алкил (предпочтительно метил), и X представляет собой $–NR_{12}–$, предпочтительно -NH-.

[126] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_8 представляет собой H, и X представляет собой $–NR_{12}–$, предпочтительно -NH-.

[127] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II), или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_7 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, и R_8 представляет собой H. В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II), или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_7 представляет собой C_1-C_3 алкил (предпочтительно метил), и R_8 представляет собой H.

[128] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_7 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, R_8 представляет собой H, и X представляет собой $–NR_{12}–$, предпочтительно -NH-. В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II) или его

фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_7 представляет собой C_1-C_3 алкил (предпочтительно метил), R_8 представляет собой H, и X представляет собой $–NR_{12}–$, предпочтительно -NH-.

[129] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_7 представляет собой C_1-C_3 алкил. В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_7 представляет собой C_1-C_3 алкил, предпочтительно R_7 представляет собой метил.

[130] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II), или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров каждый R_9 в каждом случае независимо представляет собой галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-SO_2R_{12}, $–(CH_2)_m$-$SO_2N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$CON(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$C(O)$-NR_{12}-SO_2R_{13}, $–(CH_2)_m$-SO_2NR_{12}-$C(O)R_{13}$ или тетразол.

[131] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II), или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров каждый R_9 в каждом случае независимо представляет собой галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-SO_2R_{12}, $–(CH_2)_m$-$SO_2N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$CON(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$C(O)$-NR_{12}-SO_2R_{13}, $–(CH_2)_m$-SO_2NR_{12}-$C(O)R_{13}$, C_3-C_{10} циклоалкил или тетразол, и каждый R_{12} и R_{13} в каждом случае независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или $–(CH_2)_q$-фенил.

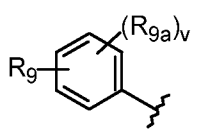
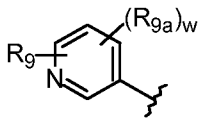
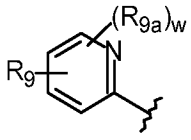
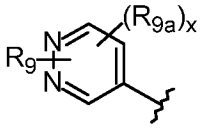
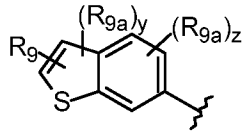
[132] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_9 представляет собой $-C(O)OR_{12}$ или $–CON(R_{12})_2$, предпочтительно –C(O)OH или $–CONHR_{12}$, наиболее предпочтительно –C(O)OH.

[133] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II), или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров кольцо A представляет собой фенил, пиридин, пиридазин, пиримидин, тиофен, фуран, пиразол, тиазол, имидазол, изоксазол, оксадиазол, индазол, бензотиофен, бензоксазол, бензимидазол, изоиндол, инден или хиназолин; каждый из

которых необязательно замещен группами $(R_9)_s$.

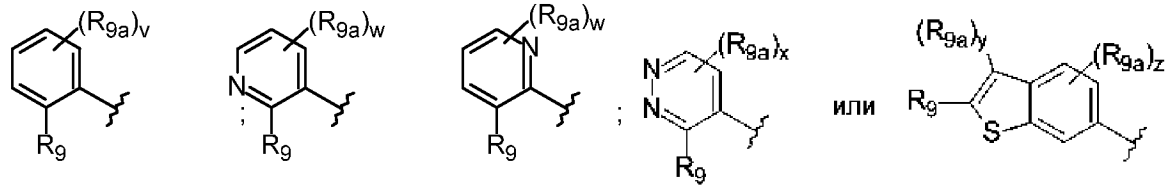
[134] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II), или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров кольцо A представляет собой фенил, пиридин, пиримидин, тиофен, пиразол, бензотиофен или бензоксазол, каждый из которых необязательно замещен группами $(R_9)_s$. В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II), или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров кольцо A представляет собой фенил, пиридин, пиримидин, тиофен, пиразол, бензотиофен или бензоксазол, каждый из которых необязательно замещен группами $(R_9)_s$, где s равен по меньшей мере 1, и по меньшей мере один заместитель R_9 представляет собой $–C(O)OR_{12}$ или $–CON(R_{12})_2$, предпочтительно –C(O)OH или $–CONHR_{12}$, наиболее предпочтительно –C(O)OH.

[135] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров кольцо A представляет собой группу формулы:


,

,

,

или


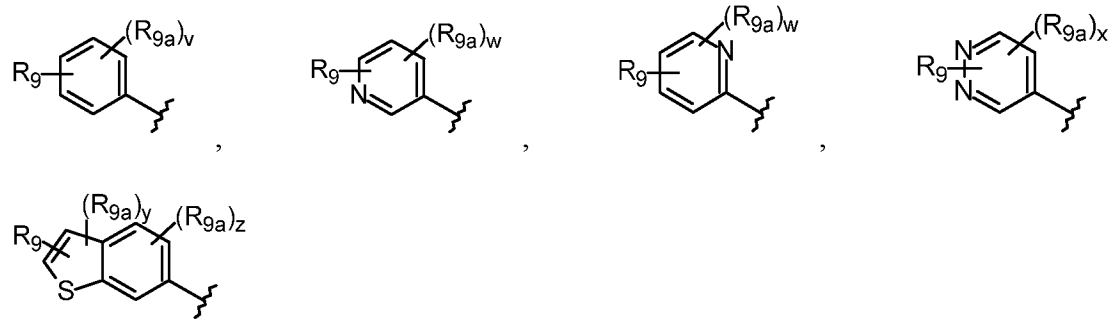
где R_{9a} в каждом случае независимо представляет собой галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_3-C_{10} циклоалкил, v равен 0, 1, 2, 3 или 4, w равен 0, 1, 2 или 3, x равен 0, 1 или 2, y равен 0 или 1, z равен 0, 1, 2 или 3, и R_9 представляет собой $–(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-SO_2R_{12}, $–(CH_2)_m$-$SO_2N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$CON(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$C(O)$-NR_{12}-SO_2R_{13}, $–(CH_2)_m$-SO_2NR_{12}-$C(O)R_{13}$ или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, причем указанный гетероарил необязательно замещен одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси; предпочтительно, R_9 представляет собой $–C(O)OR_{12}$ или $–C(O)NHR_{12}$. Наиболее предпочтительно, R_9 представляет собой водород или -C(O)OH.

[136] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров кольцо A представляет собой группу формулы:



где R_{9a} в каждом случае независимо представляет собой галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_3-C_{10} циклоалкил, v равен 0, 1, 2, 3 или 4, w равен 0, 1, 2 или 3, x равен 0, 1 или 2, y равен 0 или 1, z равен 0, 1, 2 или 3, и R_9 представляет собой –$(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$, –$(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$, –$(CH_2)_m$-SO_2R_{12}, –$(CH_2)_m$-$SO_2N(R_{12})_2$, –$(CH_2)_m$-$CON(R_{12})_2$, –$(CH_2)_m$-$C(O)$-NR_{12}-SO_2R_{13}, –$(CH_2)_m$-SO_2NR_{12}-$C(O)R_{13}$ или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, причем указанный гетероарил необязательно замещен одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, –NH_2, –NO_2, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси; предпочтительно, R_9 представляет собой –$C(O)OR_{12}$ или –$C(O)NHR_{12}$. Наиболее предпочтительно, R_9 представляет собой водород или -C(O)OH.

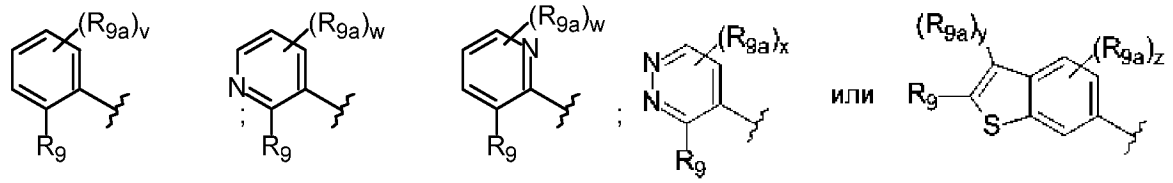
[137] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров кольцо A представляет собой фенил, пиридин, пиримидин или бензотиофен, каждый из которых необязательно замещен группами $(R_9)_s$, предпочтительно кольцо A представляет собой группу формулы:



где R_9 представляет собой –$C(O)OR_{12}$; R_{9a} представляет собой H, галоген, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 галогеналкил, C_1-C_3 алкокси или C_3-C_5 циклоалкил, v равен 0, 1, 2, 3 или 4, w равен 0, 1, 2 или 3, x равен 0, 1 или 2, y равен 0 или 1, и z равен 0, 1, 2 или 3; предпочтительно, R_9

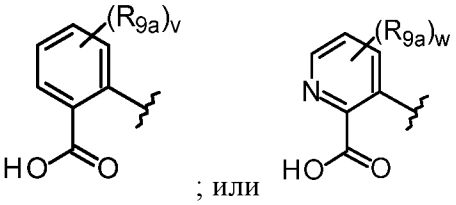
представляет собой –C(O)OH, R_{9a} представляет собой галоген, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 галогеналкил, C_1-C_3 алкокси или C_3-C_5 циклоалкил, v равен 0, 1 или 2, w равен 0, 1 или 2, x равен 0 или 1, y равен 0 или 1, и z равен 0, 1 или 2.

[138] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров кольцо A представляет собой группу формулы:



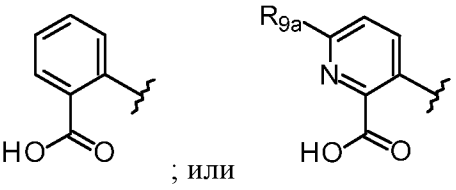
где R_9 представляет собой –C(O)OR_{12}; R_{9a} представляет собой H, галоген, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 галогеналкил, C_1-C_3 алкокси или C_3-C_5 циклоалкил, v равен 0, 1, 2, 3 или 4, w равен 0, 1, 2 или 3, x равен 0, 1 или 2, y равен 0 или 1, и z равен 0, 1, 2 или 3; предпочтительно, R_9 представляет собой –C(O)OH, R_{9a} представляет собой галоген, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 галогеналкил, C_1-C_3 алкокси или C_3-C_5 циклоалкил, v равен 0, 1 или 2, w равен 0, 1 или 2, x равен 0 или 1, y равен 0 или 1, и z равен 0, 1 или 2.

[139] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров кольцо A представляет собой группу формулы:



где R_{9a} представляет собой галоген или трифторметил; v равен 0 или 1; и w равен 0 или 1.

[140] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров кольцо A представляет собой группу формулы:



где R_{9a} представляет собой галоген или трифторметил, предпочтительно хлор.

[141] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II), или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольвато, гидратов, изомеров или таутомеров W представляет собой -N-, а R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен 0, 1, 2, 3, 4 или 5 R_{10}, предпочтительно 0, 1, 2, 3 или 4 R_{10}.

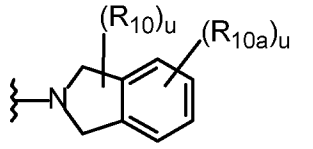
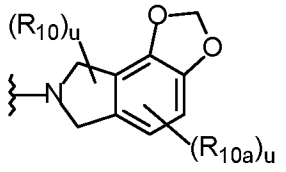
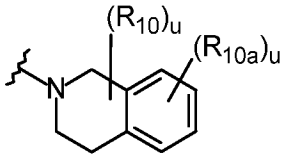
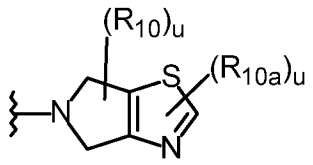
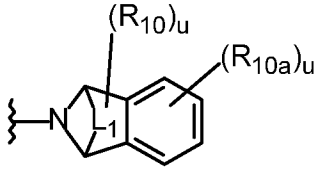
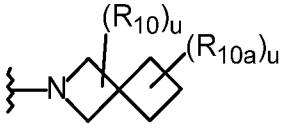
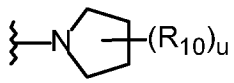
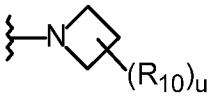
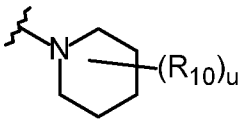
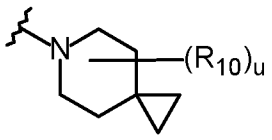
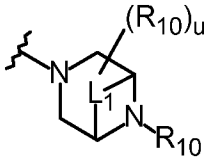
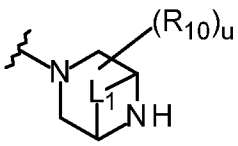
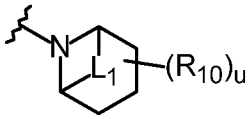
[142] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II), или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров W представляет собой -N-, а R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более R_{10}, и два R_{10} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, арил или гетероарил, причем указанный циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещен одним ил иболее оксо, $=NR_{12}$, галогенами, $–CN$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_n$-OR_{12}, $–(CH_2)_n$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_n$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_n$-$C(O)N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n$-SO_2R_{12}, фенилами, C_3-C_6 циклоалкилами или R_{15}.

[143] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II), или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров W представляет собой -N-, а R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более R_{10}, и два R_{10} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более галогенами, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_1-C_6 алкокси, арилами, гетероарилами или R_{15}.

[144] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II), или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров W представляет собой -N-, а R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более R_{10}; два

R_{10} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил или гетероарил, причем указанный арил и гетероарил необязательно замещен одним или более оксо, $=NR_{12}$, галогенами, –CN, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_n$-OR_{12}, $–(CH_2)_n$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_n$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_n$-$C(O)N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n$-SO_2R_{12}, фенилами, C_3-C_6 циклоалкилами или R_{15}, и необязательно дополнительные два R_{10} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3-C_{10} циклоалкил, необязательно замещенный одним или более оксо, галогенами, –CN, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_1-C_6 алкокси или $–(CH_2)_n$-OR_{12}.

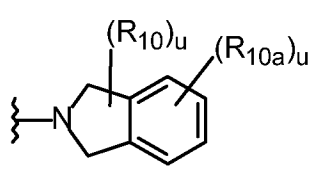
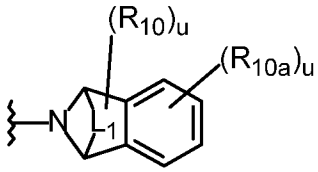
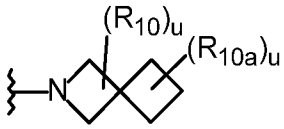
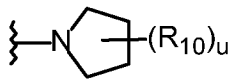
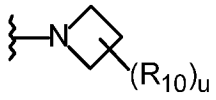
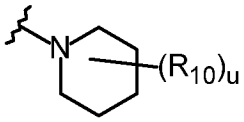
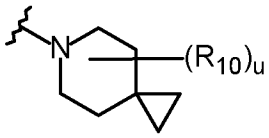
[145] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров WR_1R_2 представляет собой группу формулы:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

или


где R_{10} в каждом случае независимо представляет собой оксо, галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_n$-OR_{12}, $–(CH_2)_n$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_n$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_n$-$C(O)N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n$-SO_2R_{12}, $–(CH_2)_n$-O-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{13}$, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, $–(CH_2)_n$-арил или гетероарил, причем указанный циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещен галогеном, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6

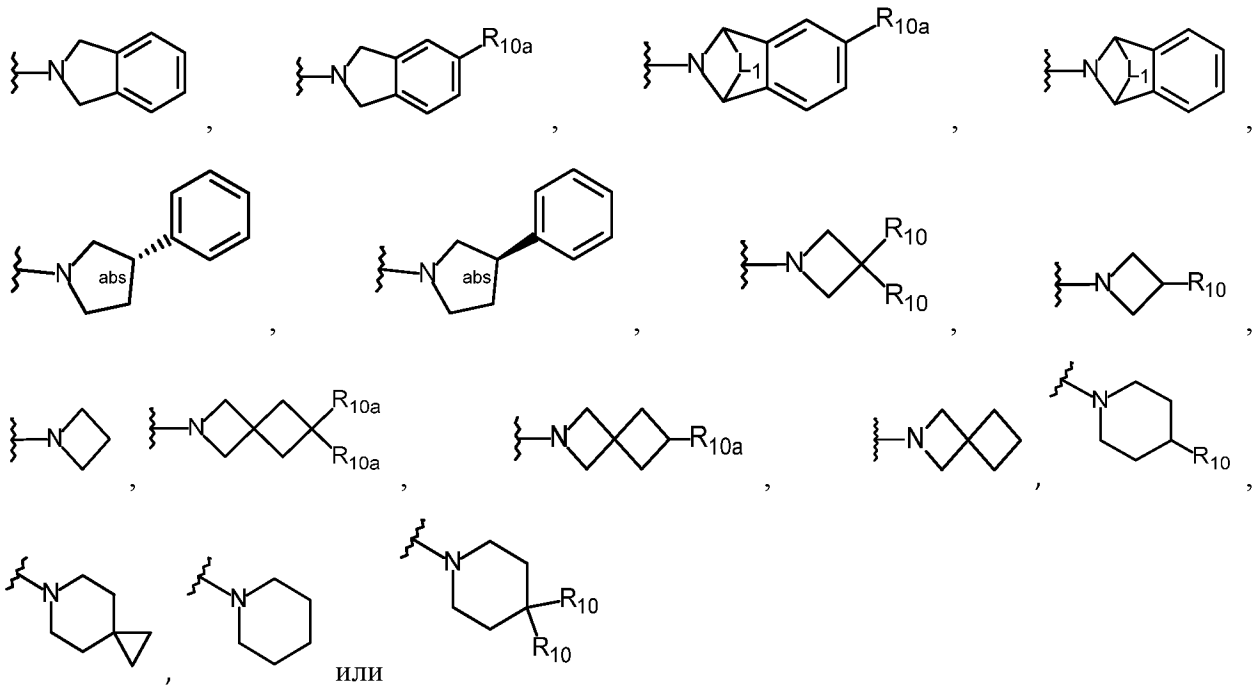
галогеналкокси или $–(CH_2)_n-SO_2R_{12}$; R_{10a} в каждом случае независимо представляет собой галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или $–(CH_2)_n-OR_{12}$, $–L_1–$ представляет собой $–(CH_2)–$ или $–(CH_2)_2–$, и u в каждом случе независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4. Предпочтительно, R_{10} представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или фенил, необязательно замещенный галогеном, $–L_1–$ представляет собой $–(CH_2)–$ или $–(CH_2)_2–$, и u в каждом случае независимо равен 0, 1 или 2.

[146] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров WR_1R_2 представляет собой группу формулы:


,

,

,

,

,

или


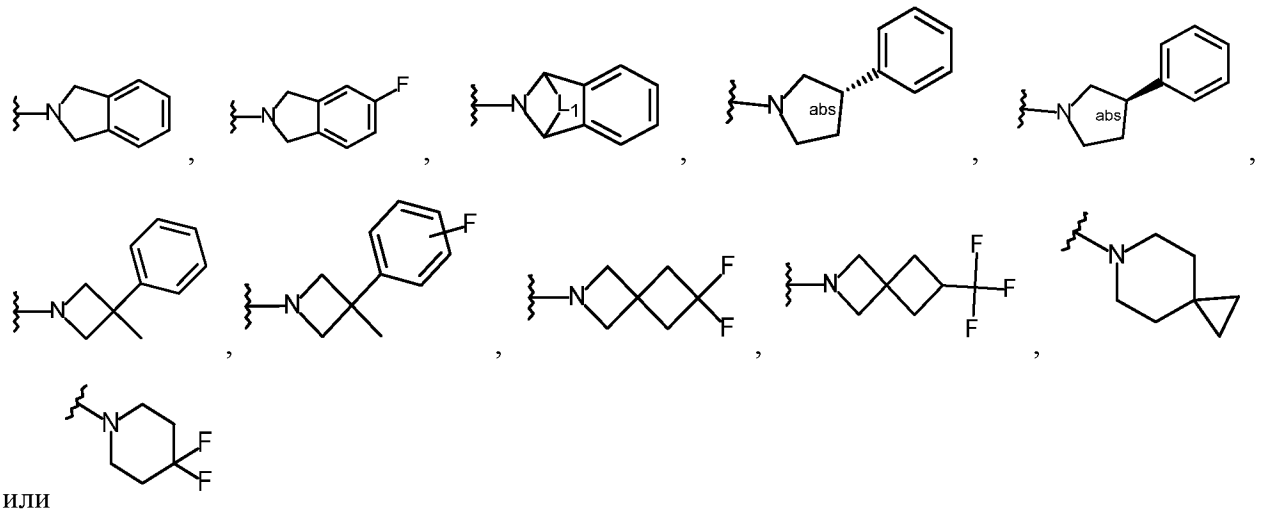
где R_{10} в каждом случае независимо представляет собой оксо, галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_n-OR_{12}$, $–(CH_2)_n-N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n-C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_n-C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_n-C(O)N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n-SO_2R_{12}$, $–(CH_2)_n-O-(CH_2CH_2-O)_rR_{13}$, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, $–(CH_2)_n$-арил или гетероарил, причем указанный циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещен галогеном, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $–(CH_2)_n-SO_2R_{12}$; R_{10a} в каждом случае независимо представляет собой галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или $–(CH_2)_n-OR_{12}$; $–L_1–$ представляет собой $–(CH_2)–$ или $–(CH_2)_2–$, и u в каждом случе независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4. Предпочтительно, R_{10} представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или фенил, необязательно замещенный галогеном, $–L_1–$ представляет собой $–(CH_2)–$ или $–(CH_2)_2–$, и u в каждом случае независимо равен 0, 1 или 2.

[147] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров WR_1R_2 представляет собой группу формулы:



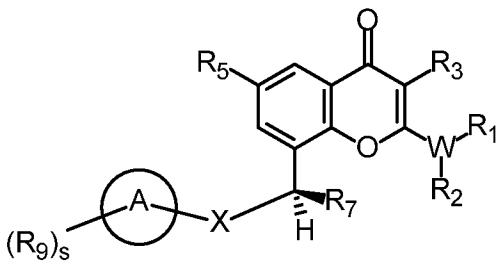
где R_{10} в каждом случае независимо представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или фенил, необязательно замещенный галогеном; R_{10a} в каждом случае независимо представляет собой галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или $–(CH_2)_n$-OR_{12}, и $–L_1–$ представляет собой $–(CH_2)–$ или $–(CH_2)_2–$.

[148] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров WR_1R_2 представляет собой группу формулы:



где $–L_1–$ представляет собой $–(CH_2)–$ или $–(CH_2)_2–$, предпочтительно $–(CH_2)_2–$.

[149] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (Ic):



(Ic)

или его пролекарства, сольвата, энантиомера, стереоизомера, таутомера, или его фармацевтически приемлемой соли R_3 представляет собой –CN, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, $–(CH_2)_m$-OR_{12}, $–(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, C_3-C_{10} циклоалкил, арил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из O, N и S, R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси, и –X– представляет собой $–NR_{12}–$; предпочтительно, R_3 представляет собой –CN, C_1-C_3 алкил, $–(CH_2)_m$-OH, циклопропил или изоксазол, R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси, и –X– представляет собой –NH–; более предпочтительно, R_3 представляет собой –CN или C_1-C_3 алкил, R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_3 алкил, и –X– представляет собой –NH–; наиболее предпочтительно, R_3 представляет собой –CN или метил, R_5 представляет собой H, галоген, метил или трифторметил, и –X– представляет собой –NH–.

[150] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_7 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил; предпочтительно R_7 представляет собой C_1-C_3 алкил; наиболее предпочтительно метил.

[151] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_3 представляет собой –CN, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, $–(CH_2)_m$-OR_{12}, $–(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, C_3-C_{10} циклоалкил, арил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из O, N и S, R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси, R_7 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, и –X– представляет собой $–NR_{12}–$; предпочтительно, R_3 представляет собой –CN, C_1-C_3 алкил, $–(CH_2)_m$-OH, циклопропил или изоксазол, R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси, R_7 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, и –X– представляет собой –NH–; более предпочтительно, R_3 представляет

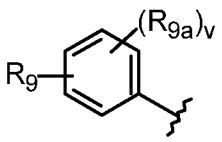
собой –CN или C_1-C_3 алкил, R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, R_7 представляет собой C_1-C_3 алкил, и –X– представляет собой –NH–; наиболее предпочтительно, R_3 представляет собой –CN или метил, R_5 представляет собой H, галоген, метил или трифторметил, R_7 представляет собой метил, и –X– представляет собой –NH–.

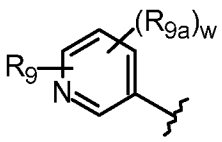
[152] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров кольцо A представляет собой фенил, пиридин, тиофен, пиразол, бензотиофен или бензоксазол, каждый из которых необязательно замещен группами $(R_9)_s$, где s равен по меньшей мере 1, и по меньшей мере один заместитель R_9 представляет собой -C(O)OR_{12} или –CON$(R_{12})_2$, предпочтительно –C(O)OH или –CONHR_{12}, наиболее предпочтительно –C(O)OH.

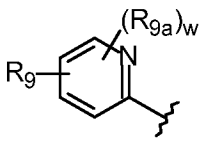
[153] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_3 представляет собой –CN, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, –$(CH_2)_m$-OR_{12}, –$(CH_2)_m$-C(O)R_{12}, C_3-C_{10} циклоалкил, арил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из O, N и S, R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси, R_7 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, –X– представляет собой –NR_{12}–, и кольцо A представляет собой фенил, пиридин, тиофен, пиразол, бензотиофен или бензоксазол, каждый из которых необязательно замещен группами $(R_9)_s$, где s равен по меньшей мере 1, и по меньшей мере один заместитель R_9 представляет собой -C(O)OR_{12} или –CON$(R_{12})_2$; предпочтительно, R_3 представляет собой –CN, C_1-C_3 алкил, –$(CH_2)_m$-OH, циклопропил или изоксазол, R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси, R_7 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, –X– представляет собой –NH–, и кольцо A представляет собой фенил, пиридин, тиофен, пиразол, бензотиофен или бензоксазол, каждый из которых необязательно замещен группами $(R_9)_s$, где s равен по меньшей мере 1, и по меньшей мере один заместитель R_9 представляет собой –C(O)OH или –CONHR_{12}; более предпочтительно, R_3 представляет собой –CN или C_1-C_3 алкил, R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, R_7 представляет собой C_1-C_3 алкил, –X– представляет собой –NH–, и кольцо A представляет собой фенил, пиридин, тиофен, пиразол, бензотиофен или бензоксазол, каждый из которых необязательно замещен группами $(R_9)_s$, где s равен по меньшей мере 1, и по меньшей мере один заместитель R_9 представляет собой –C(O)OH; наиболее предпочтительно,

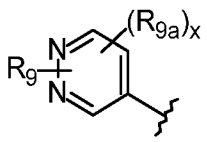
R_3 представляет собой –CN или метил, R_5 представляет собой H, галоген, метил или трифторметил, R_7 представляет собой метил, –X– представляет собой –NH–, и кольцо A представляет собой фенил, пиридин, тиофен, пиразол, бензотиофен или бензоксазол, каждый из которых необязательно замещен группами $(R_9)_s$, где s равен по меньшей мере 1, и по меньшей мере один заместитель R_9 представляет собой –C(O)OH.

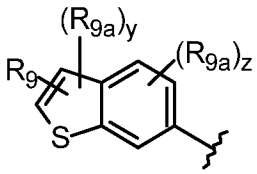
[154] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров кольцо A представляет собой группу формулы:



;


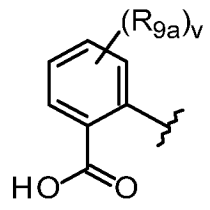
;


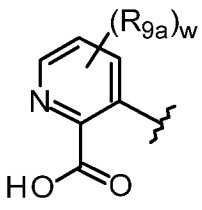
;


; или


где R_9 представляет собой –C(O)OH, R_{9a} в каждом случае независимо представляет собой галоген, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 галогеналкил, C_1-C_3 алкокси или C_3-C_5 циклоалкил, v равен 0, 1 или 2, w равен 0, 1 или 2, x равен 0 или 1, y равен 0 или 1, и z равен 0, 1 или 2.

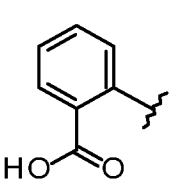
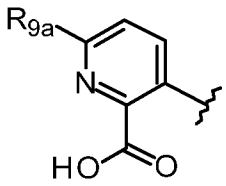
[155] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров кольцо A представляет собой группу формулы:



; или


где R_{9a} представляет собой галоген или трифторметил; v равен 0 или 1; и w равен 0 или 1.

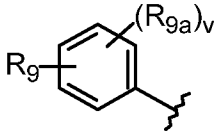
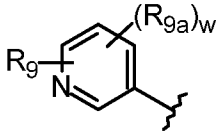
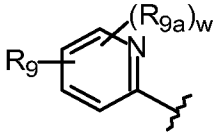
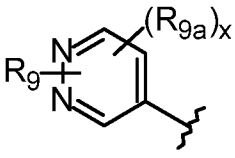
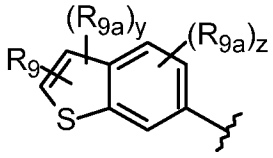
[156] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров кольцо A представляет собой группу формулы:

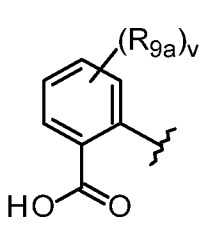
; или

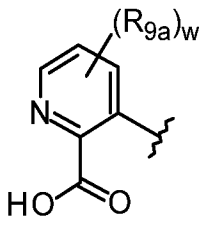
где R_{9a} представляет собой галоген или трифторметил; предпочтительно R_{9a} представляет собой хлор.

[157] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_3 представляет собой –CN, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, $–(CH_2)_m$-OR_{12}, $–(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, C_3-C_{10} циклоалкил, арил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из O, N и S, R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси, R_7 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, –X– представляет собой $-NR_{12}–$, и кольцо A представляет собой группу формулы:


;

;

;

; или


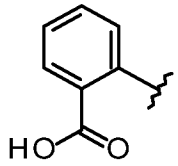
где R_9 представляет собой –C(O)OH, R_{9a} в каждом случае независимо представляет собой галоген, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 галогеналкил, C_1-C_3 алкокси или C_3-C_5 циклоалкил, v равен 0, 1 или 2, w равен 0, 1 или 2, x равен 0 или 1, y равен 0 или 1, и z равен 0, 1 или 2; предпочтительно, R_3 представляет собой –CN, C_1-C_3 алкил, $–(CH_2)_m$-OH, циклопропил или изоксазол, R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси, R_7 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, –X– представляет собой –NH–, и кольцо A представляет собой группу формулы:

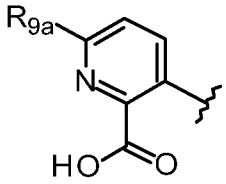




; или

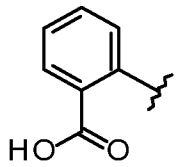
где R_{9a} представляет собой галоген или трифторметил; v равен 0 или 1; и w равен 0 или 1; более предпочтительно, R_3 представляет собой –CN или C_1-C_3 алкил, R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, R_7 представляет собой C_1-C_3 алкил, –X– представляет собой –NH–, и кольцо A представляет собой группу формулы:

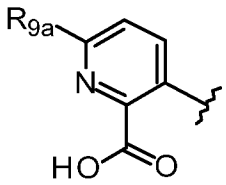




; или

где R_{9a} представляет собой галоген или трифторметил, предпочтительно R_{9a} представляет собой хлор; наиболее предпочтительно, R_3 представляет собой –CN или метил, R_5 представляет собой H, галоген, метил или трифторметил, R_7 представляет собой метил, –X– представляет собой –NH–, и кольцо A представляет собой группу формулы:



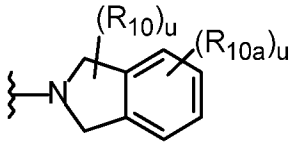
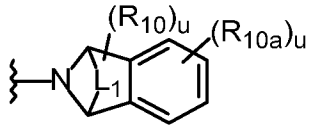
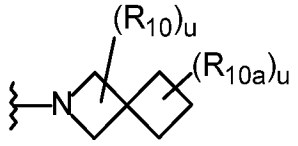
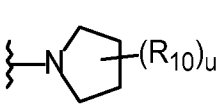
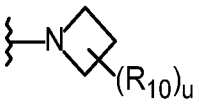
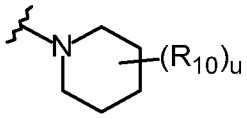
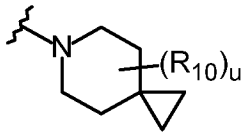


; или

где R_{9a} представляет собой галоген или трифторметил, предпочтительно R_{9a} представляет собой хлор.

[158] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (Ic), или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров W представляет собой -N-, а R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более R_{10}, и два R_{10} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более галогенами, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_1-C_6 алкокси, арилами или гетероарилами, или R_{15}.

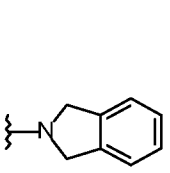
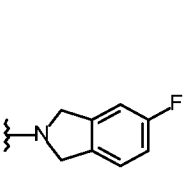
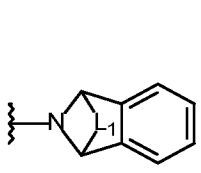
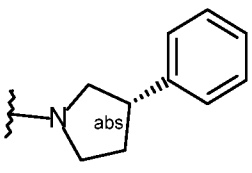
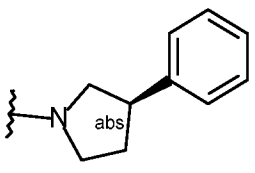
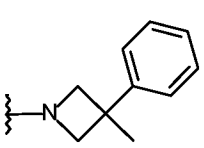
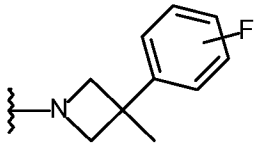
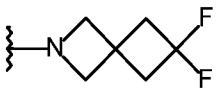
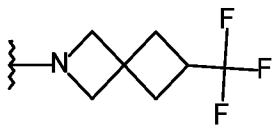
[159] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров WR_1R_2 представляет собой группу формулы:

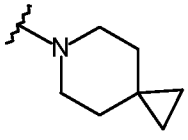
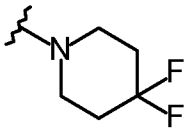








или

где R_{10} в каждом случае независимо представляет собой галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_n$-OR_{12}, $–(CH_2)_n$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_n$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_n$-$C(O)N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n$-SO_2R_{12}, $–(CH_2)_n$-O-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{13}$, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, $–(CH_2)_n$-арил или гетероарил, причем указанный циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещен галогеном, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $–(CH_2)_n$-SO_2R_{12}; R_{10a} в каждом случае независимо представляет собой галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или $–(CH_2)_n$-OR_{12}, $–L_1–$ представляет собой $–(CH_2)–$ или $–(CH_2)_2–$, и u в каждом случе независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4. Предпочтительно, R_{10} представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или фенил, необязательно замещенный галогеном, $–L_1–$ представляет собой $–(CH_2)–$ или $–(CH_2)_2–$, и u независимо равен 0, 1 или 2.

[160] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров WR_1R_2 представляет собой группу формулы:

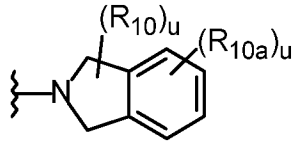
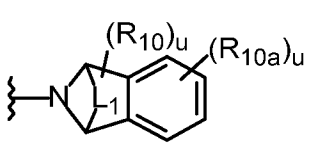
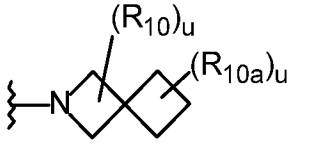
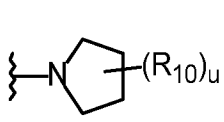
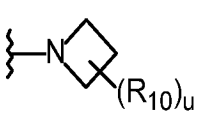
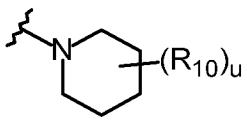
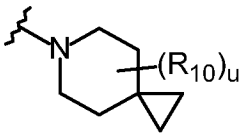










или

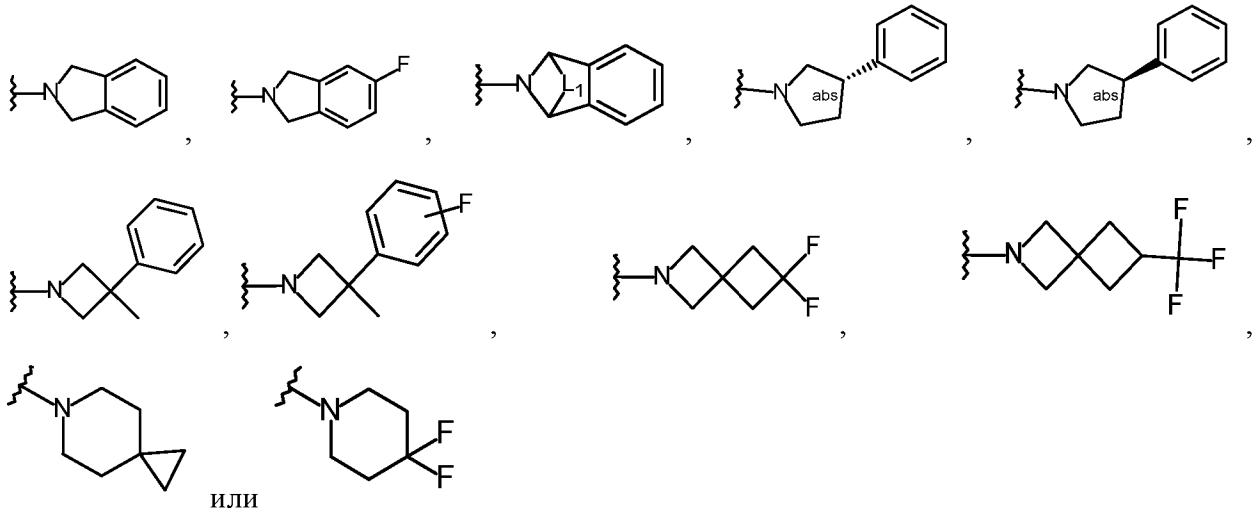
где $–L_1–$ представляет собой $–(CH_2)–$ или $–(CH_2)_2–$, предпочтительно $–(CH_2)_2–$.

[161] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_3 представляет собой –CN, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, $–(CH_2)_m$-OR_{12}, $–(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, C_3-C_{10} циклоалкил, арил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из O, N и S, R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси, R_7 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, –X– представляет собой $–NR_{12}–$, и W представляет собой -N-, а R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более R_{10}, и два R_{10} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более галогенами, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_1-C_6 алкокси, арилами, гетероарилами или R_{15}; предпочтительно, R_3 представляет собой –CN, C_1-C_3 алкил, $–(CH_2)_m$-OH, циклопропил или изоксазол, R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси, R_7 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, –X– представляет собой –NH–, и WR_1R_2 представляет собой группу формулы:


,

,

,

,

,

или


где R_{10} в каждом случае независимо представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или фенил, необязательно замещенный галогеном, R_{10a} в каждом случае независимо представляет собой галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси

или $–(CH_2)_n-OR_{12}$, $–L_1–$ представляет собой $–(CH_2)–$ или $–(CH_2)_2–$, и u в каждом случае независимо равен 0, 1 или 2; более предпочтительно, R_3 представляет собой –CN или C_1-C_3 алкил, R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, R_7 представляет собой C_1-C_3 алкил, и $–X–$ представляет собой –NH–; наиболее предпочтительно, R_3 представляет собой –CN или метил, R_5 представляет собой H, галоген, метил или трифторметил, R_7 представляет собой метил, $–X–$ представляет собой –NH–, и WR_1R_2 представляет собой группу формулы:

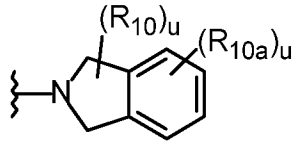
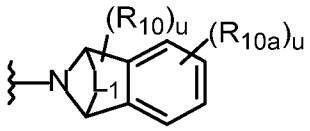
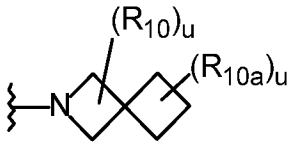
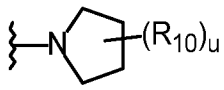
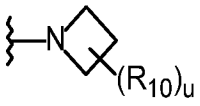
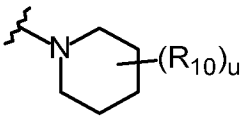
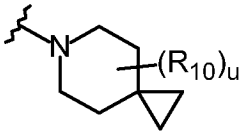


или

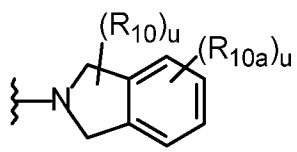
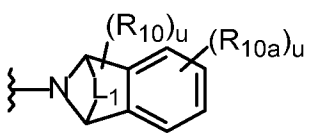
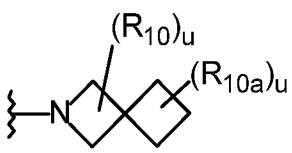
где $–L_1–$ представляет собой $–(CH_2)–$ или $–(CH_2)_2–$, предпочтительно $–(CH_2)_2–$.

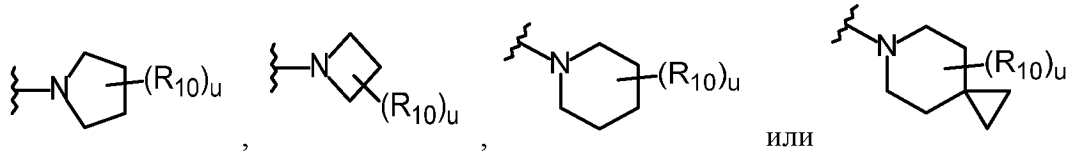
[162] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_3 представляет собой –CN, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, $–(CH_2)_m-OR_{12}$, $–(CH_2)_m-C(O)R_{12}$, C_3-C_{10} циклоалкил, арил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из O, N и S, R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси, R_7 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, $–X–$ представляет собой $–NR_{12}–$, кольцо A представляет собой фенил, пиридин, тиофен, пиразол, бензотиофен или бензоксазол, каждый из которых необязательно замещен группами $(R_9)_s$, где s равен по меньшей мере 1, и по меньшей мере один заместитель R_9 представляет собой $-C(O)OR_{12}$ или $–CON(R_{12})_2$, и W представляет собой -N-, а R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более R_{10}, и два R_{10} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членный

гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более галогенами, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_1-C_6 алкокси, арилами или гетероарилами, или R_{15}; предпочтительно, R_3 представляет собой –CN, C_1-C_3 алкил, $–(CH_2)_m$-OH, циклопропил или изоксазол, R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси, R_7 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, –X– представляет собой –NH–, кольцо A представляет собой фенил, пиридин, тиофен, пиразол, бензотиофен или бензоксазол, каждый из которых необязательно замещен группами $(R_9)_s$, где s равен по меньшей мере 1, и по меньшей мере один заместитель R_9 представляет собой –C(O)OH или –$CONHR_{12}$; и WR_1R_2 представляет собой группу формулы:

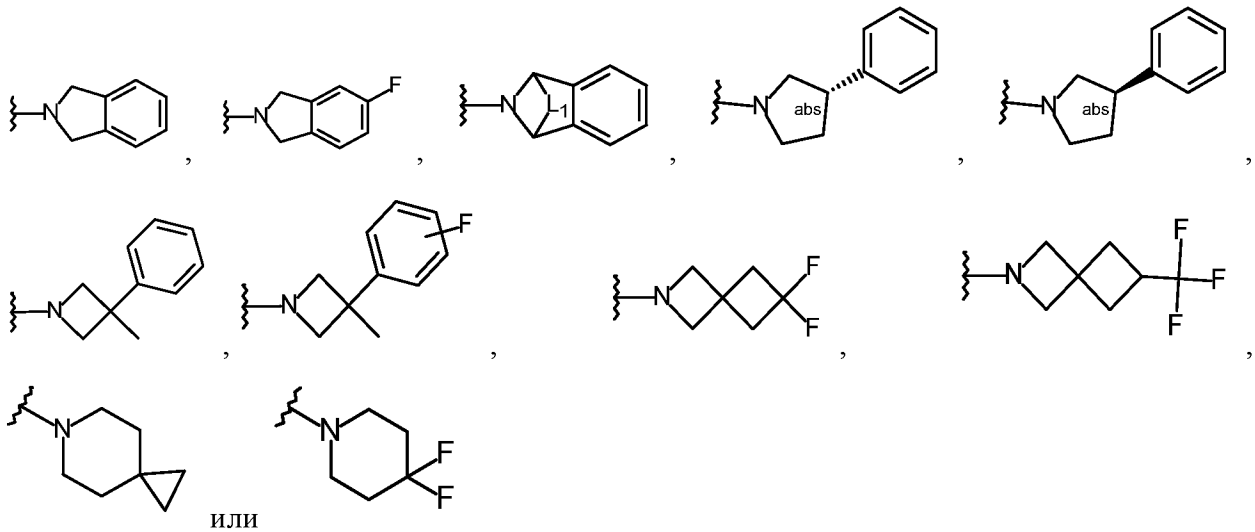

,

,

,

,

,

или


где R_{10} в каждом случае независимо представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или фенил, необязательно замещенный галогеном, R_{10a} в каждом случае независимо представляет собой галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или $–(CH_2)_n$-OR_{12}, $–L_1–$ представляет собой $–(CH_2)–$ или $–(CH_2)_2–$, и u в каждом случае независимо равен 0, 1 или 2; более предпочтительно, R_3 представляет собой –CN или C_1-C_3 алкил, R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, R_7 представляет собой C_1-C_3 алкил, –X– представляет собой –NH–, кольцо A представляет собой фенил, пиридин, тиофен, пиразол, бензотиофен или бензоксазол, каждый из которых необязательно замещен группами $(R_9)_s$, где s равен по меньшей мере 1, и по меньшей мере один заместитель R_9 представляет собой –C(O)OH, и WR_1R_2 представляет собой группу формулы:


,

,

,



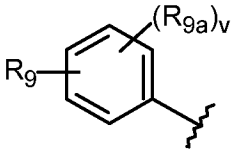
где R_{10} в каждом случае независимо представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или фенил, необязательно замещенный галогеном, R_{10a} в каждом случае независимо представляет собой галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или $–(CH_2)_n$-OR_{12}, $–L_1–$ представляет собой $–(CH_2)–$ или $–(CH_2)_2–$, и u в каждом случае независимо равен 0, 1 или 2; наиболее предпочтительно, R_3 представляет собой –CN или метил, R_5 представляет собой H, галоген, метил или трифторметил, R_7 представляет собой метил, –X– представляет собой –NH–, кольцо A представляет собой фенил, пиридин, тиофен, пиразол, бензотиофен или бензоксазол, каждый из которых необязательно замещен группами $(R_9)_s$, где s равен по меньшей мере 1, и по меньшей мере один заместитель R_9 представляет собой –C(O)OH, и WR_1R_2 представляет собой группу формулы:

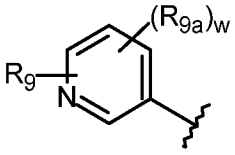


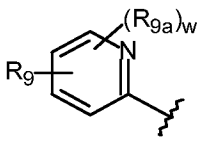
где $–L_1–$ представляет собой $–(CH_2)–$ или $–(CH_2)_2–$, предпочтительно $–(CH_2)_2–$.

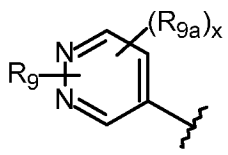
[163] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_3 представляет собой –CN, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, $–(CH_2)_m$-OR_{12}, $–(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, C_3-C_{10} циклоалкил, арил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из O, N и S, R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси, R_7 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил,

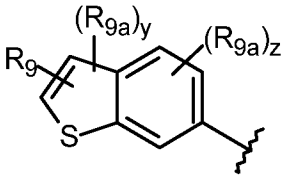
–X– представляет собой $–NR_{12}–$, кольцо A представляет собой группу формулы:



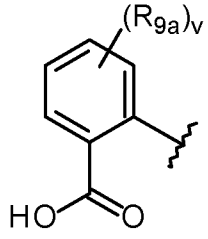
;


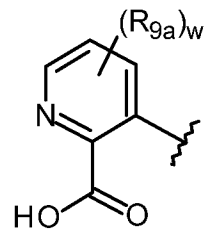
;


;


; или


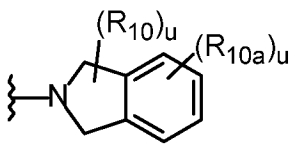
где R_9 представляет собой –C(O)OH, R_{9a} в каждом случае независимо представляет собой галоген, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 галогеналкил, C_1-C_3 алкокси или C_3-C_5 циклоалкил, v равен 0, 1 или 2, w равен 0, 1 или 2, x равен 0 или 1, y равен 0 или 1, и z равен 0, 1 или 2, и W представляет собой -N-, а R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более R_{10}, и два R_{10} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более галогенами, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_1-C_6 алкокси, арилами или гетероарилами, или R_{15}; предпочтительно, R_3 представляет собой –CN, C_1-C_3 алкил, $–(CH_2)_m$-OH, циклопропил или изоксазол, R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси, R_7 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, –X– представляет собой –NH–, кольцо A представляет собой группу формулы:

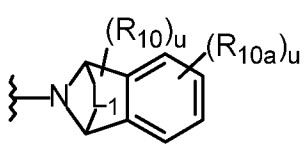


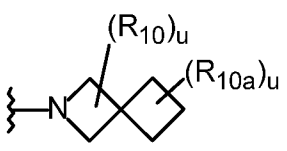


; или

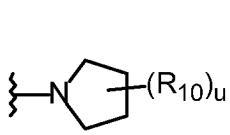
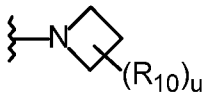
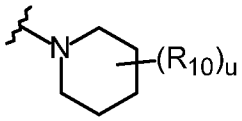
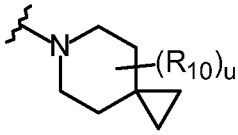
где R_{9a} представляет собой галоген или трифторметил; v равен 0 или 1; и w равен 0 или 1 и WR_1R_2 представляет собой группу формулы:



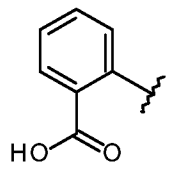
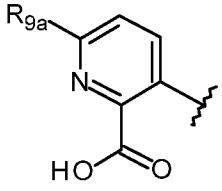
,


,


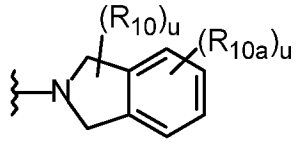
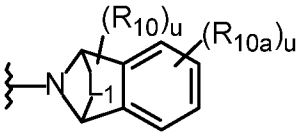
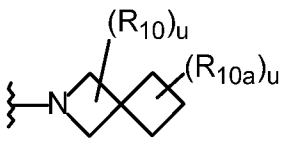
,

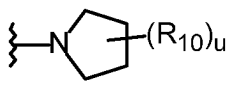
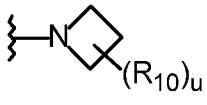
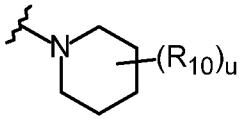
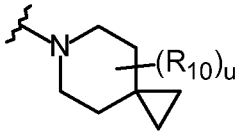

, 
, 
или 

где R_{10} в каждом случае независимо представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или фенил, необязательно замещенный галогеном, R_{10a} в каждом случае независимо представляет собой галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или $–(CH_2)_n$-OR_{12}, $–L_1–$ представляет собой $–(CH_2)–$ или $–(CH_2)_2–$, и u в каждом случае независимо равен 0, 1 или 2; более предпочтительно, R_3 представляет собой –CN или C_1-C_3 алкил, R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, R_7 представляет собой C_1-C_3 алкил, –X– представляет собой –NH–, кольцо A представляет собой группу формулы:


; или 

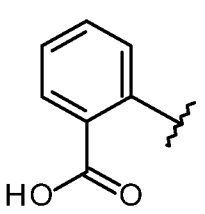
где R_{9a} представляет собой галоген или трифторметил, предпочтительно хлор, и WR_1R_2 представляет собой группу формулы:

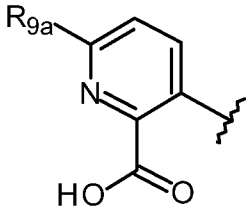

, 
, 
,


, 
, 
или 

где R_{10} в каждом случае независимо представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или фенил, необязательно замещенный галогеном, R_{10a} в каждом случае независимо представляет собой галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или $–(CH_2)_n$-OR_{12}, $–L_1–$ представляет собой $–(CH_2)–$ или $–(CH_2)_2–$, и u в каждом случае независимо равен 0, 1 или 2; наиболее предпочтительно, R_3 представляет собой –CN или метил, R_5 представляет собой H, галоген, метил или трифторметил, R_7 представляет собой

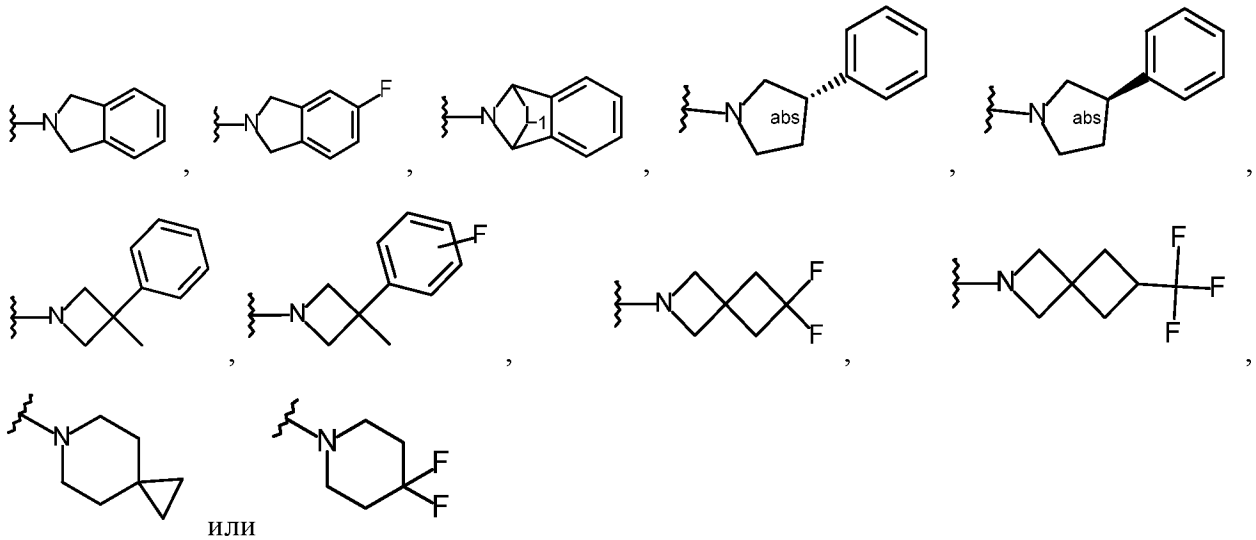
метил, –X– представляет собой –NH–, кольцо A представляет собой группу формулы:





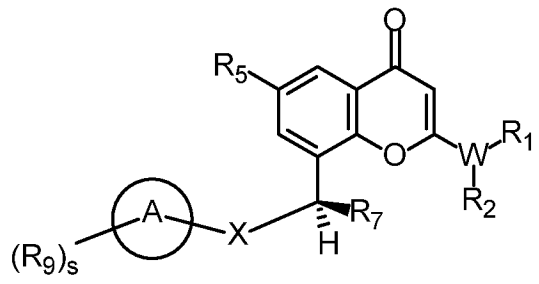
; или

где R_{9a} представляет собой галоген или трифторметил, предпочтительно хлор, и WR_1R_2 представляет собой группу формулы:



где $–L_1–$ представляет собой $–(CH_2)–$ или $–(CH_2)_2–$, предпочтительно $–(CH_2)_2–$.

[164] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (Id):



(Id)

или его пролекарства, сольвата, энантиомера, стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси, и –X– представляет собой $–NR_{12}–$; предпочтительно, R_5 представляет собой H, галоген, метил или трифторметил, и –X– представляет собой –NH–.

[165] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (Id) или его

фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_7 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил; предпочтительно R_7 представляет собой C_1-C_3 алкил (наиболее предпочтительно метил).

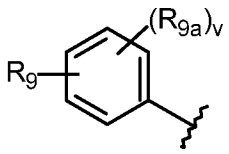
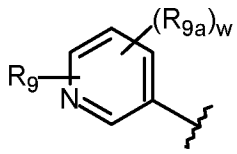
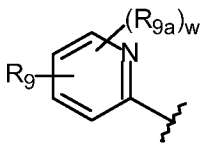
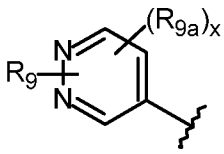
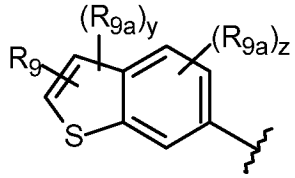
[166] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (Id) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси, R_7 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, и –X– представляет собой $–NR_{12}–$; предпочтительно, R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, R_7 представляет собой C_1-C_3 алкил, и –X– представляет собой –NH–; более предпочтительно, R_5 представляет собой H, галоген, метил или трифторметил, R_7 представляет собой метил, и –X– представляет собой –NH–.

[167] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (Id) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров кольцо A представляет собой фенил, пиридин, тиофен, пиразол, бензотиофен или бензоксазол, каждый из которых необязательно замещен группами $(R_9)_s$, где s равен по меньшей мере 1, и по меньшей мере один заместитель R_9 представляет собой $-C(O)OR_{12}$ или $–CON(R_{12})_2$, предпочтительно –C(O)OH или $–CONHR_{12}$, наиболее предпочтительно –C(O)OH.

[168] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (Id) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси, R_7 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, –X– представляет собой $–NR_{12}–$, и кольцо A представляет собой фенил, пиридин, тиофен, пиразол, бензотиофен или бензоксазол, каждый из которых необязательно замещен группами $(R_9)_s$, где s равен по меньшей мере 1, и по меньшей мере один заместитель R_9 представляет собой $-C(O)OR_{12}$ или $–CON(R_{12})_2$; предпочтительно, R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси, R_7 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, –X– представляет собой –NH–, и кольцо A представляет собой фенил, пиридин, тиофен, пиразол, бензотиофен или бензоксазол, каждый из которых необязательно замещен группами $(R_9)_s$, где s равен по меньшей мере 1, и по меньшей мере один заместитель R_9 представляет собой –C(O)OH или $–CONHR_{12}$; более предпочтительно, R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, R_7 представляет собой C_1-C_3 алкил, –X– представляет

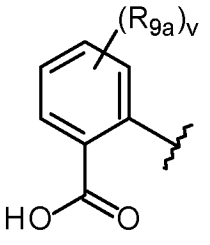
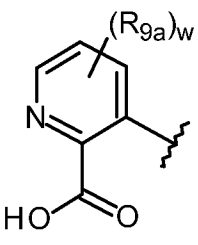
собой –NH–, и кольцо A представляет собой фенил, пиридин, тиофен, пиразол, бензотиофен или бензоксазол, каждый из которых необязательно замещен группами $(R_9)_s$, где s равен по меньшей мере 1, и по меньшей мере один заместитель R_9 представляет собой –C(O)OH; наиболее предпочтительно, R_5 представляет собой H, галоген, метил или трифторметил, R_7 представляет собой метил, –X– представляет собой –NH–, и кольцо A представляет собой фенил, пиридин, тиофен, пиразол, бензотиофен или бензоксазол, каждый из которых необязательно замещен группами $(R_9)_s$, где s равен по меньшей мере 1, и по меньшей мере один заместитель R_9 представляет собой –C(O)OH.

[169] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (Id) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров кольцо A представляет собой группу формулы:


;

;

;

; или


где R_9 в каждом случае независимо представляет собой –C(O)OH, R_{9a} представляет собой галоген, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 галогеналкил, C_1-C_3 алкокси или C_3-C_5 циклоалкил, v равен 0, 1 или 2, w равен 0, 1 или 2, x равен 0 или 1, y равен 0 или 1, и z равен 0, 1 или 2.

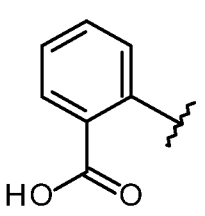
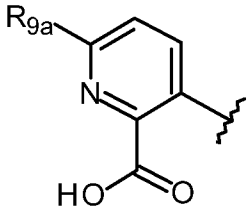
[170] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (Id) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров кольцо A представляет собой группу формулы:


; или


где R_{9a} представляет собой галоген или трифторметил; v равен 0 или 1; и w равен 0 или 1.

[171] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (Id) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров

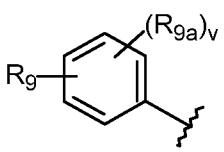
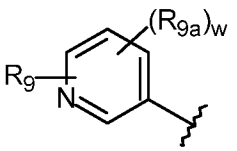
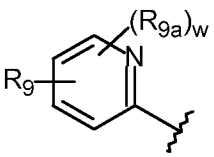
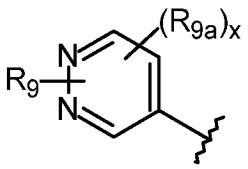
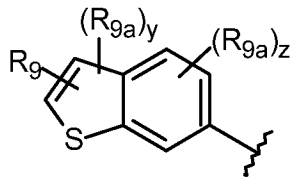
или таутомеров кольцо A представляет собой группу формулы:

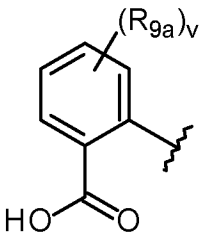
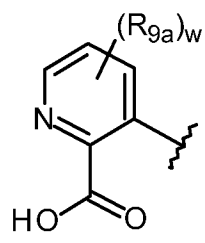
; или

где R_{9a} представляет собой галоген или трифторметил, предпочтительно хлор.

[172] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (Id) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси, R_7 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, –X– представляет собой $–NR_{12}–$, кольцо A представляет собой группу формулы:


;

;

;

; или


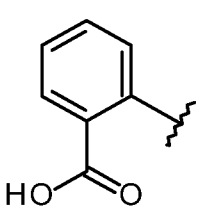
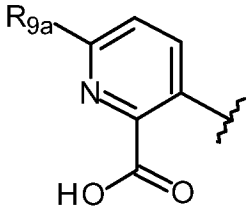
где R_9 в каждом случае независимо представляет собой –C(O)OH, R_{9a} представляет собой галоген, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 галогеналкил, C_1-C_3 алкокси или C_3-C_5 циклоалкил, v равен 0, 1 или 2, w равен 0, 1 или 2, x равен 0 или 1, y равен 0 или 1, и z равен 0, 1 или 2; предпочтительно, R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси, R_7 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, –X– представляет собой –NH–, и кольцо A представляет собой группу формулы:

; или

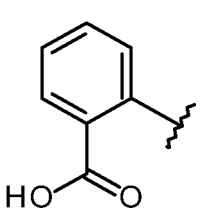
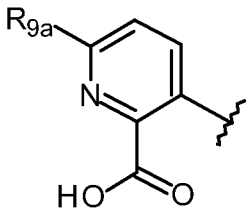
где R_{9a} представляет собой галоген или трифторметил; v равен 0 или 1; и w равен 0 или 1; более предпочтительно, R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6

галогеналкил, R_7 представляет собой C_1-C_3 алкил, –X– представляет собой –NH–, и кольцо A представляет собой группу формулы:

; или

где R_{9a} представляет собой галоген или трифторметил, предпочтительно хлор; наиболее предпочтительно, R_5 представляет собой H, галоген, метил или трифторметил, R_7 представляет собой метил, –X– представляет собой –NH–, и кольцо A представляет собой группу формулы:

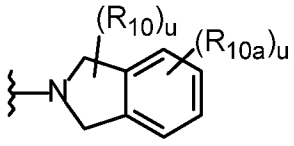
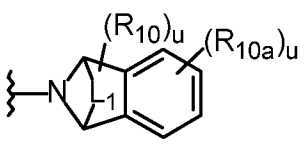
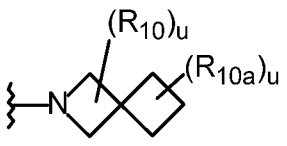



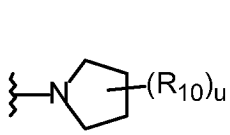
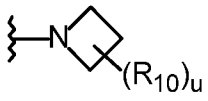
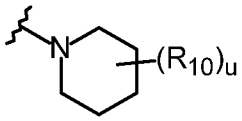
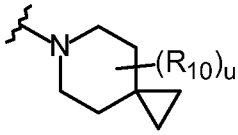
; или

где R_{9a} представляет собой галоген или трифторметил, предпочтительно хлор.

[173] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (Id), или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров W представляет собой -N-, а R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более R_{10}, и два R_{10} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более галогенами, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_1-C_6 алкокси, арилами или гетероарилами, или R_{15}.

[174] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (Id) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров WR_1R_2 представляет собой группу формулы:

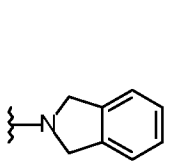
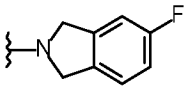
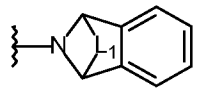
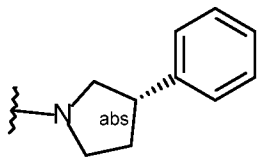
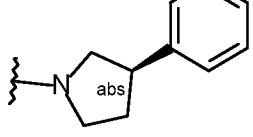
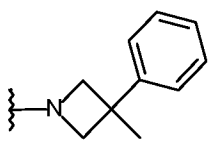
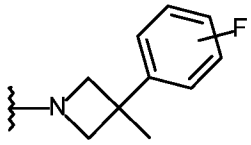
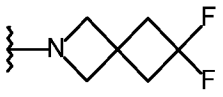
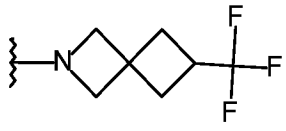
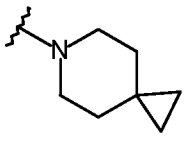
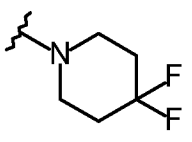

,

,

,

или

где R_{10} в каждом случае независимо представляет собой галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_n$-OR_{12}, $–(CH_2)_n$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_n$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_n$-$C(O)N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n$-SO_2R_{12}, $–(CH_2)_n$-O-$(CH_2CH_2O)_rR_{13}$, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, $–(CH_2)_n$-арил или гетероарил, причем указанный циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещен галогеном, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $–(CH_2)_n$-SO_2R_{12}; R_{10a} в каждом случае независимо представляет собой галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или $–(CH_2)_n$-OR_{12}, $–L_1–$ представляет собой $–(CH_2)–$ или $–(CH_2)_2–$, и u в каждом случе независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4. Предпочтительно, R_{10} представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или фенил, необязательно замещенный галогеном, R_{10a} в каждом случае независимо представляет собой галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или $–(CH_2)_n$-OR_{12}, $–L_1–$ представляет собой $–(CH_2)–$ или $–(CH_2)_2–$, и u независимо равен 0, 1 или 2.

[175] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (Id) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров WR_1R_2 представляет собой группу формулы:

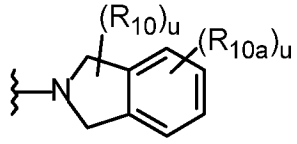












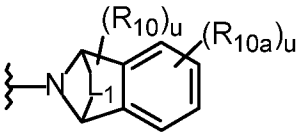
или

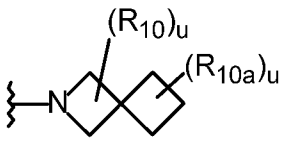
где $–L_1–$ представляет собой $–(CH_2)–$ или $–(CH_2)_2–$, предпочтительно $–(CH_2)_2–$.

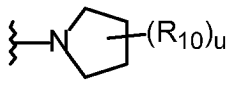
[176] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (Id) или его

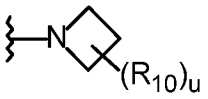
фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси, R_7 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, –X– представляет собой $–NR_{12}–$, и W представляет собой -N-, а R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатомов, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более R_{10}, и два R_{10} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более галогенами, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_1-C_6 алкокси, арилами или гетероарилами, или R_{15}; предпочтительно, R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси, R_7 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, –X– представляет собой –NH–, и WR_1R_2 представляет собой группу формулы:

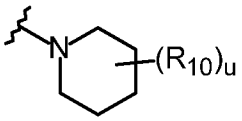


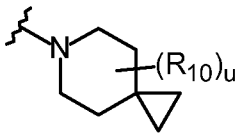
,


,


,


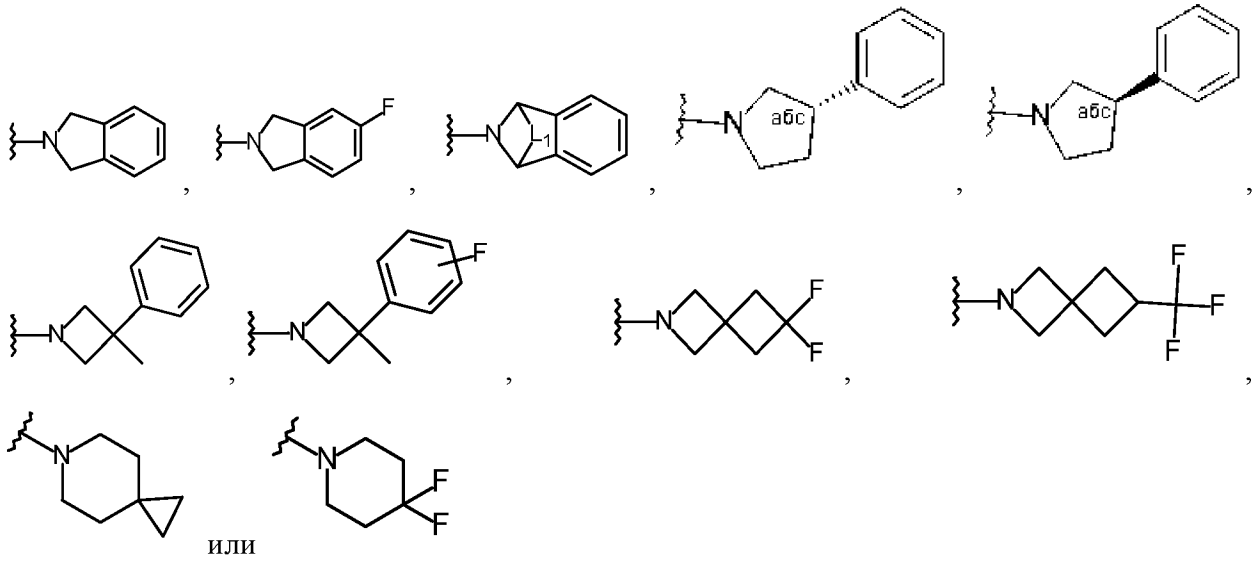
,


,




или

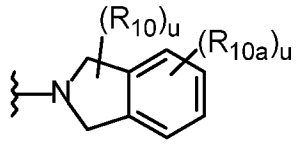
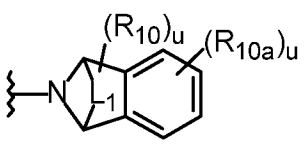
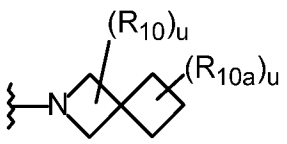
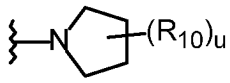
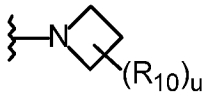
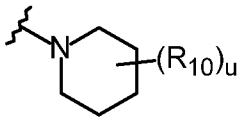
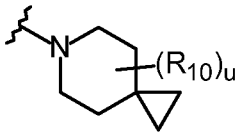
где R_{10} в каждом случае независимо представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или фенил, необязательно замещенный галогеном, R_{10a} в каждом случае независимо представляет собой галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или $–(CH_2)_n$-OR_{12}, $–L_1–$ представляет собой $–(CH_2)–$ или $–(CH_2)_2–$, и u в каждом случае независимо равен 0, 1 или 2; более предпочтительно, R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, R_7 представляет собой C_1-C_3 алкил, и –X– представляет собой –NH–; наиболее предпочтительно, R_5 представляет собой H, галоген, метил или трифторметил, R_7 представляет собой метил, –X– представляет собой –NH–, и WR_1R_2 представляет собой группу формулы:



или

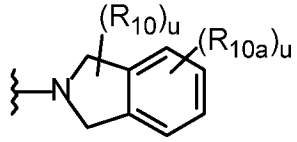
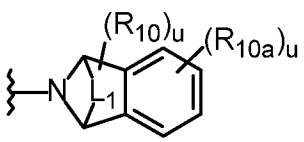
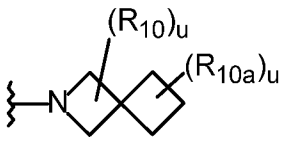
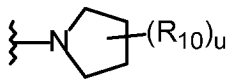
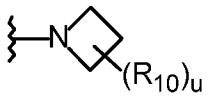
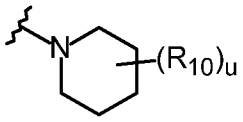
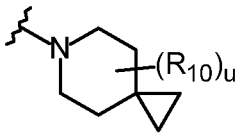
где $–L_1–$ представляет собой $–(CH_2)–$ или $–(CH_2)_2–$, предпочтительно $–(CH_2)_2–$.

[177] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (Id) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси, R_7 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, –X– представляет собой $–NR_{12}–$, кольцо A представляет собой фенил, пиридин, тиофен, пиразол, бензотиофен или бензоксазол, каждый из которых необязательно замещен группами $(R_9)_s$, где s равен по меньшей мере 1, и по меньшей мере один заместитель R_9 представляет собой $-C(O)OR_{12}$ или $–CON(R_{12})_2$, и W представляет собой -N-, а R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более R_{10}, и два R_{10} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более галогенами, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_1-C_6 алкокси, арилами или гетероарилами, или R_{15}; предпочтительно, R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси, R_7 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, –X– представляет собой –NH–, кольцо A представляет собой фенил, пиридин, тиофен, пиразол, бензотиофен или бензоксазол, каждый из которых необязательно замещен группами $(R_9)_s$, где s равен по меньшей мере 1, и по меньшей мере один заместитель R_9 представляет собой $–C(O)OH$ или $–CONHR_{12}$; и WR_1R_2 представляет собой группу формулы:

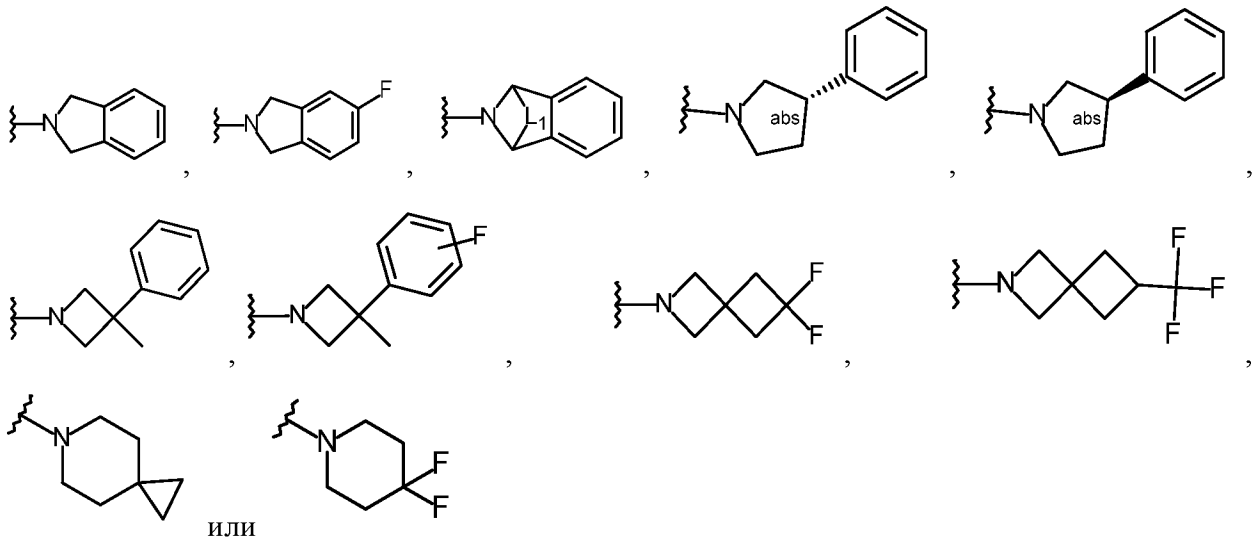
или

где R_{10} в каждом случае независимо представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или фенил, необязательно замещенный галогеном, R_{10a} в каждом случае независимо представляет собой галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или $–(CH_2)_n$-OR_{12}, $–L_1–$ представляет собой $–(CH_2)–$ или $–(CH_2)_2–$, и u в каждом случае независимо равен 0, 1 или 2; более предпочтительно, R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, R_7 представляет собой C_1-C_3 алкил, –X– представляет собой –NH–, кольцо A представляет собой фенил, пиридин, тиофен, пиразол, бензотиофен или бензоксазол, каждый из которых необязательно замещен группами $(R_9)_s$, где s равен по меньшей мере 1, и по меньшей мере один заместитель R_9 представляет собой –C(O)OH, и WR_1R_2 представляет собой группу формулы:

или

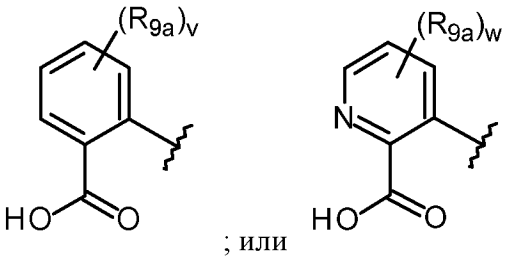
где R_{10} в каждом случае независимо представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или фенил, необязательно замещенный галогеном, R_{10a} в каждом случае независимо представляет собой галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или $–(CH_2)_n$-OR_{12}, $–L_1–$ представляет собой $–(CH_2)–$ или $–(CH_2)_2–$, и u в каждом случае независимо равен 0, 1 или 2; наиболее предпочтительно, R_7 представляет собой метил, –X– представляет собой –NH–, кольцо A представляет собой фенил, пиридин, тиофен, пиразол, бензотиофен или бензоксазол, каждый из которых необязательно замещен группами $(R_9)_s$, где s равен по меньшей мере 1, и по меньшей мере один заместитель R_9 представляет собой –C(O)OH, и WR_1R_2 представляет собой группу формулы:



или

где $-L_1-$ представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$, предпочтительно $-(CH_2)_2-$.

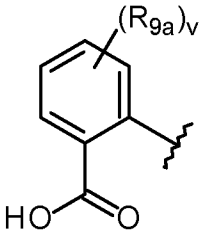
[178] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (Id) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси, R_7 представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, $-X-$ представляет собой $-NR_{12}-$, кольцо A представляет собой группу формулы:

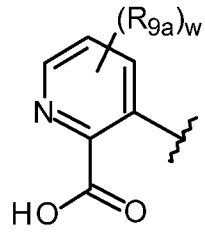


; или

где R_9 в каждом случае независимо представляет собой $-C(O)OH$, R_{9a} представляет собой галоген, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 галогеналкил, C_1-C_3 алкокси или C_3-C_5 циклоалкил, v равен 0, 1 или 2, w равен 0, 1 или 2, W представляет собой -N-, а R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более R_{10}, и два R_{10} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более галогенами, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_1-C_6 алкокси, арилами или гетероарилами, или R_{15}; предпочтительно, R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси, R_7

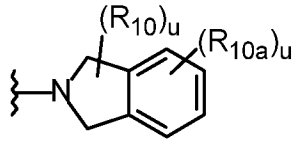
представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, –X– представляет собой –NH–, кольцо A представляет собой группу формулы:



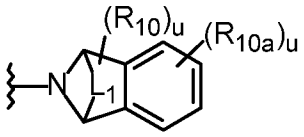


; или

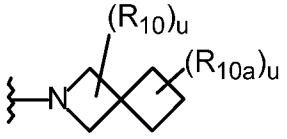
где R_{9a} представляет собой галоген или трифторметил; v равен 0 или 1; и w равен 0 или 1 и WR_1R_2 представляет собой группу формулы:



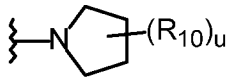
,



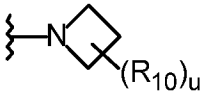
,



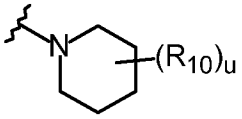
,

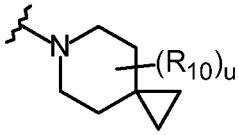


,



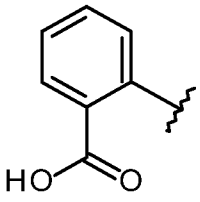
,

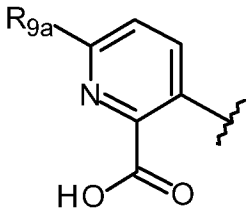




или

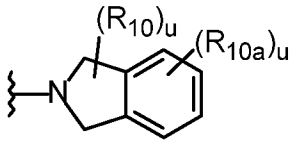
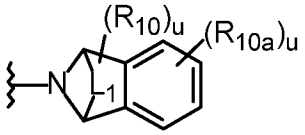
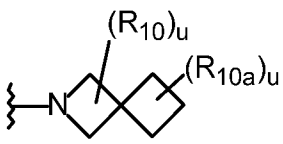
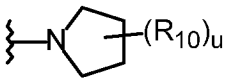
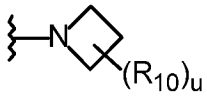
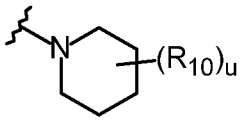
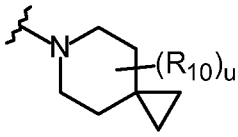
где R_{10} в каждом случае независимо представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или фенил, необязательно замещенный галогеном, R_{10a} в каждом случае независимо представляет собой галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или $–(CH_2)_n$-OR_{12}, $–L_1–$ представляет собой $–(CH_2)–$ или $–(CH_2)_2–$, и u в каждом случае независимо равен 0, 1 или 2; более предпочтительно, R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, R_7 представляет собой C_1-C_3 алкил, –X– представляет собой –NH–, кольцо A представляет собой группу формулы:





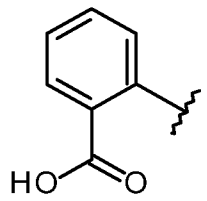
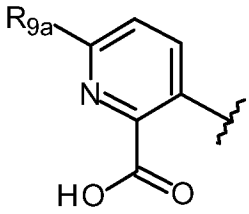
; или

где R_{9a} представляет собой галоген или трифторметил, предпочтительно хлор, и WR_1R_2 представляет собой группу формулы:

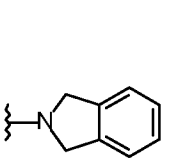
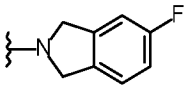
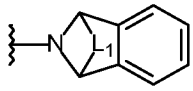
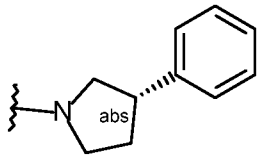
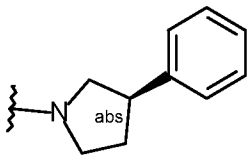
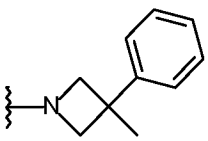
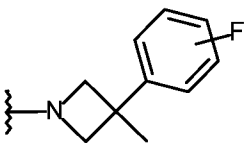
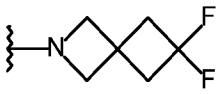
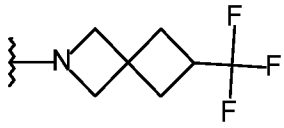
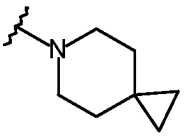
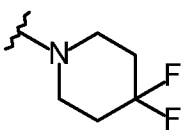
или

где R_{10} в каждом случае независимо представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или фенил, необязательно замещенный галогеном, R_{10a} в каждом случае независимо представляет собой галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или $–(CH_2)_n$-OR_{12}, $–L_1–$ представляет собой $–(CH_2)–$ или $–(CH_2)_2–$, и u в каждом случае независимо равен 0, 1 или 2; наиболее предпочтительно, R_5 представляет собой H, галоген, метил или трифторметил, R_7 представляет собой метил, –X– представляет собой –NH–, кольцо A представляет собой группу формулы:

; или

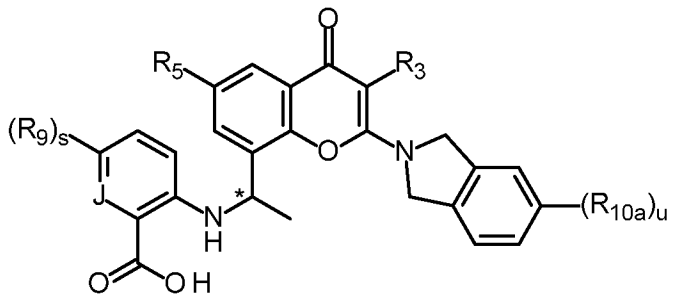
где R_{9a} представляет собой галоген или трифторметил, предпочтительно хлор, и WR_1R_2 представляет собой группу формулы:

или

где $–L_1–$ представляет собой $–(CH_2)–$ или $–(CH_2)_2–$, предпочтительно $–(CH_2)_2–$.

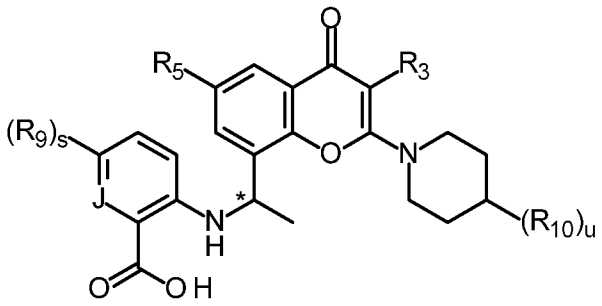
[179] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (If):



(If)

или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_3 представляет собой H или C_1-C_6 алкил, R_5 представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, R_9 представляет собой галоген, R_{10a} представляет собой галоген, s равен 0 или 1, u равен 0 или 1, J представляет собой C или N, и * означает стереоцентр. В предпочтительном варианте реализации R_3 представляет собой H или метил, R_5 представляет собой фтор, метил или трифторметил, R_9 представляет собой хлор, R_{10a} представляет собой фтор, s равен 0 или 1, u равен 0 или 1, J представляет собой C или N, и стереоцентр имеет (*R*)-конфигурацию.

[180] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (Ig):

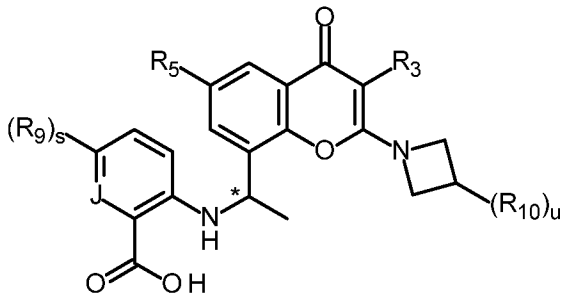


(Ig)

или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_3 представляет собой H или C_1-C_6 алкил, R_5 представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, R_9 представляет собой галоген, R_{10} независимо представляет собой галоген, –CN, C_1-C_6 алкил или арил, или два R_{10} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3-C_{10} циклоалкил, s равен 0 или 1, u равен 0, 1 или 2, J представляет собой C или N, и * означает стереоцентр. В предпочтительном варианте реализации R_3 представляет собой H или метил, R_5 представляет собой фтор, метил или трифторметил, R_9 представляет собой хлор, R_{10} независимо

представляет собой фтор или метил, или два R_{10} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил, s равен 0 или 1, u равен 0, 1 или 2, J представляет собой C или N, и стереоцентр имеет (*R*)-конфигурацию.

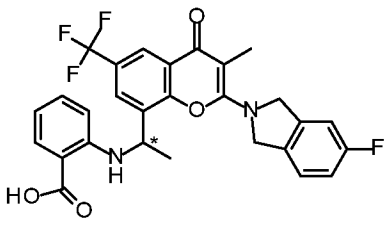
[181] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (Ih):

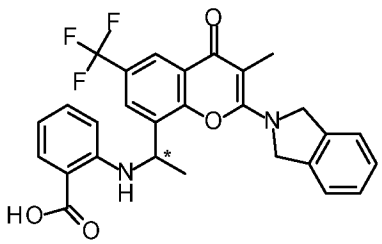


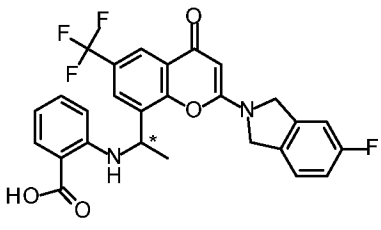
(Ih)

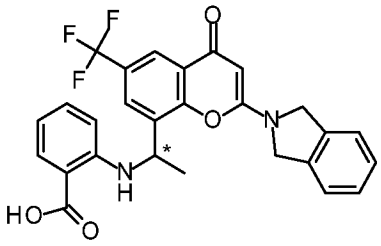
или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_3 представляет собой H или C_1-C_6 алкил, R_5 представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, R_9 представляет собой галоген, R_{10} независимо представляет собой галоген, –CN, C_1-C_6 алкил или арил, или два R_{10} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3-C_{10} циклоалкил, s равен 0 или 1, u равен 0, 1 или 2, J представляет собой C или N, и * означает стереоцентр. В предпочтительном варианте реализации R_3 представляет собой H или метил, R_5 представляет собой фтор, метил или трифторметил, R_9 представляет собой хлор, R_{10} независимо представляет собой метил или арил, или два R_{10} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклобутил, s равен 0 или 1, u равен 0, 1 или 2, J представляет собой C или N, и стереоцентр имеет (*R*)-конфигурацию.

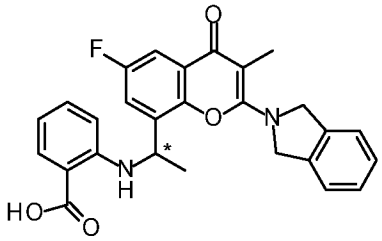
[182] В дополнительном варианте реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ie) или (II) или его фармацевтически приемлемых солей, или его пролекарств, сольватов, гидратов, изомеров или таутомеров R_4 указанное соединение выбрано из:

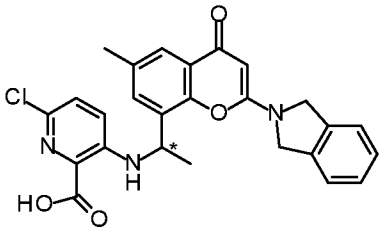


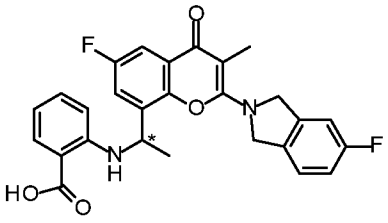


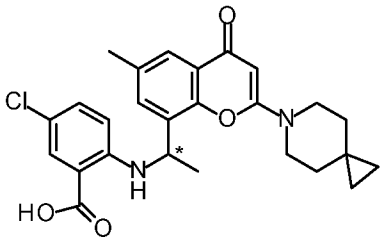


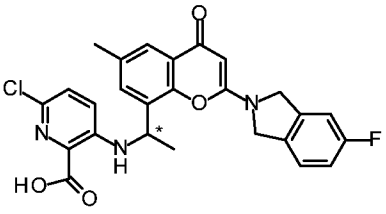


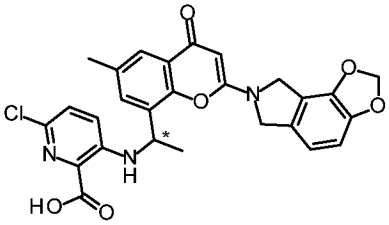


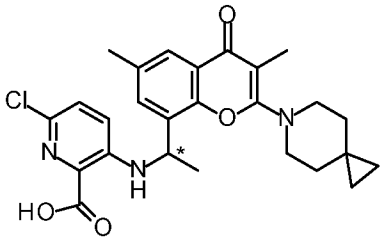


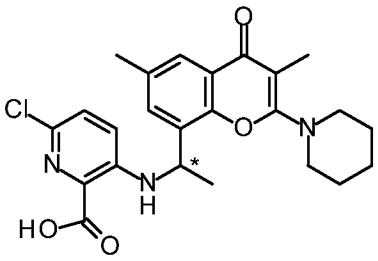


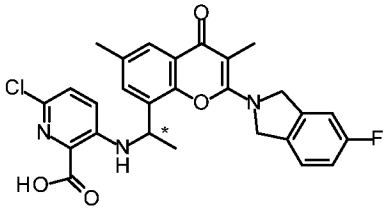


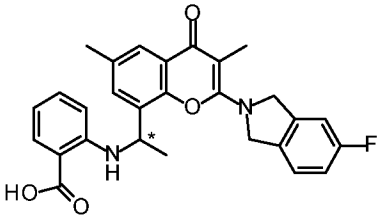


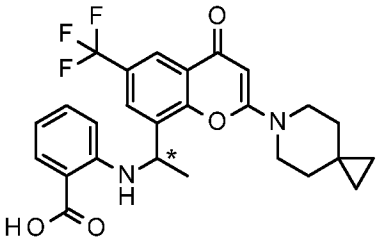


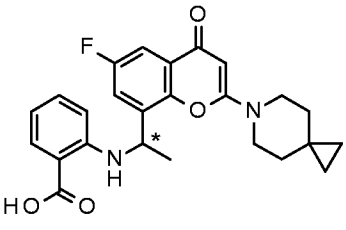


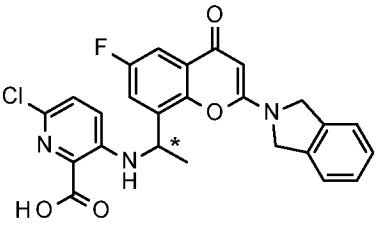


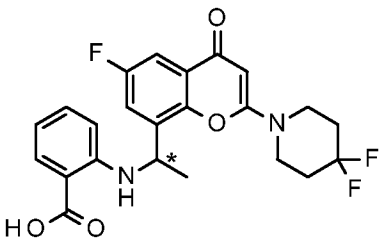
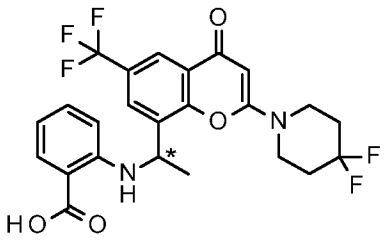
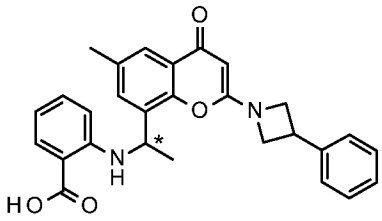
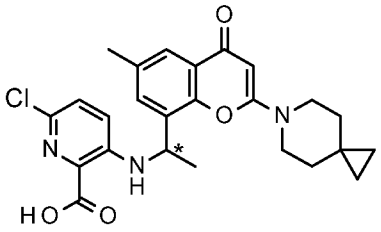
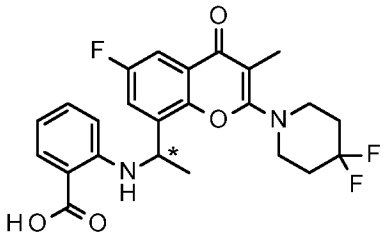
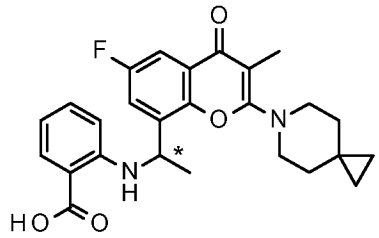
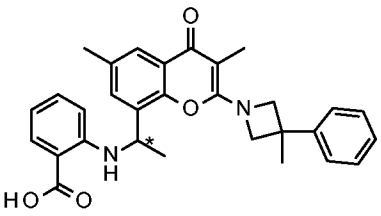
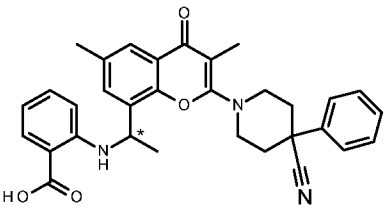
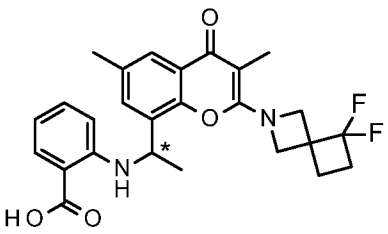
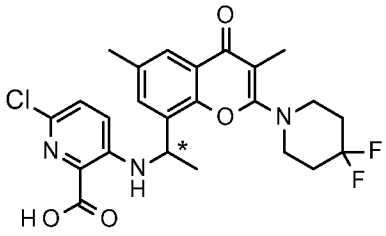




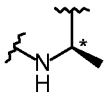
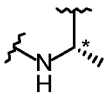




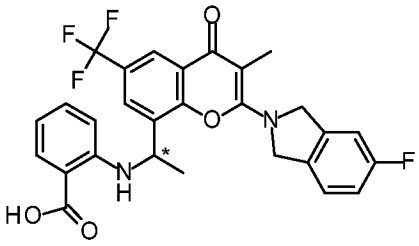


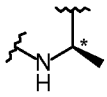
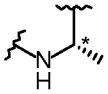











или ;

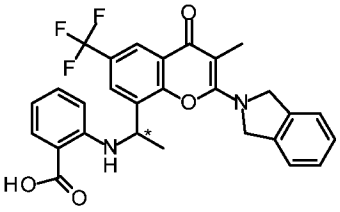
где связь в положении * является такой, как показано, представляет собой  или  .

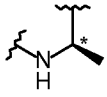
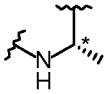
[183] Дополнительный вариант реализации представляет собой соединение формулы



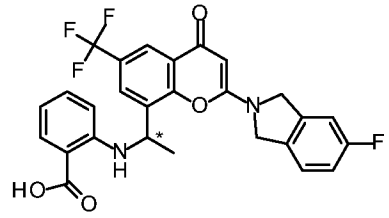
; или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль. В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  . В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  .

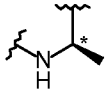
[184] Дополнительный вариант реализации представляет собой соединение формулы

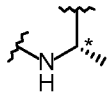


; или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль. В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  . В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  .

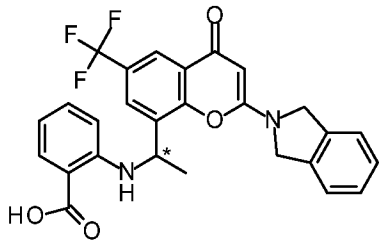
[185] Дополнительный вариант реализации представляет собой соединение формулы

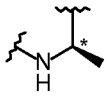
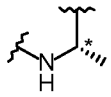


; или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль. В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  . В дополнительном варианте реализации

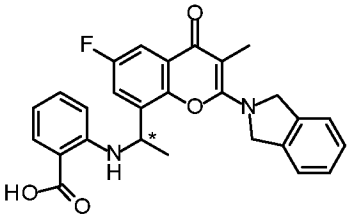
связь в положении * представляет собой  .

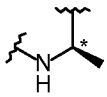
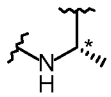
[186] Дополнительный вариант реализации представляет собой соединение формулы



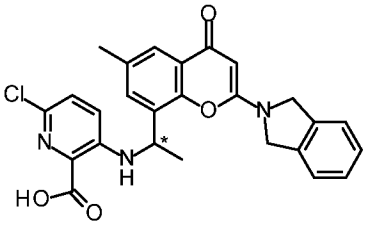
; или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль. В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  . В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  .

[187] Дополнительный вариант реализации представляет собой соединение формулы

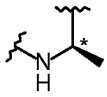
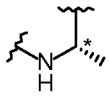


; или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль. В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  . В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  .

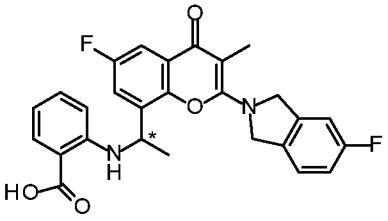
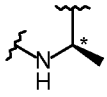
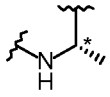
[188] Дополнительный вариант реализации представляет собой соединение формулы



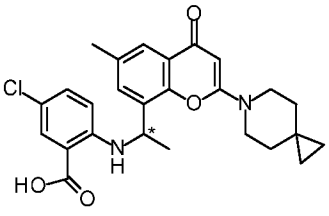
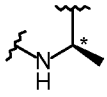
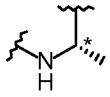
; или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер,

таутомер или фармацевтически приемлемая соль. В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  . В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  .

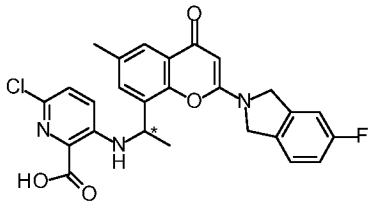
[189] Дополнительный вариант реализации представляет собой соединение формулы

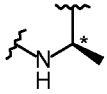
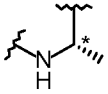
 ; или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль. В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  . В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  .

[190] Дополнительный вариант реализации представляет собой соединение формулы

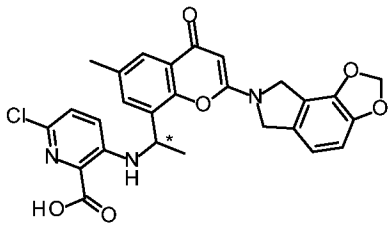
 ; или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль. В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  . В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  .

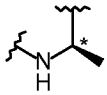
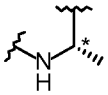
[191] Дополнительный вариант реализации представляет собой соединение формулы



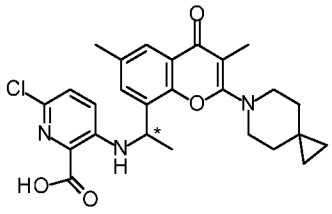
; или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль. В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  . В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  .

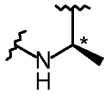
[192] Дополнительный вариант реализации представляет собой соединение формулы

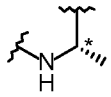


; или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль. В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  . В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  .

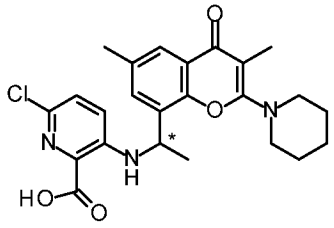
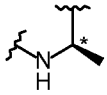
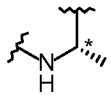
[193] Дополнительный вариант реализации представляет собой соединение формулы



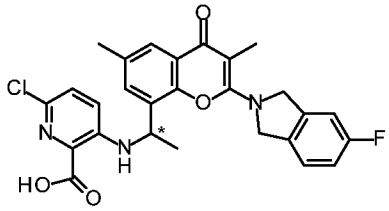
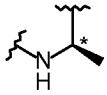
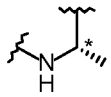
; или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль. В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  . В дополнительном варианте реализации

связь в положении * представляет собой  .

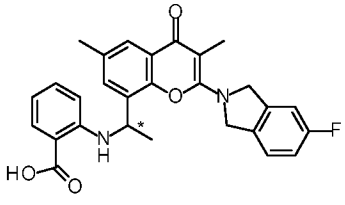
[194] Дополнительный вариант реализации представляет собой соединение формулы

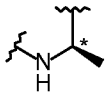
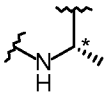
 ; или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль. В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  . В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  .

[195] Дополнительный вариант реализации представляет собой соединение формулы

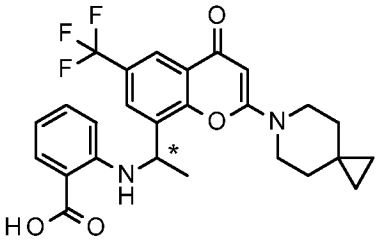
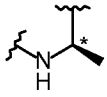
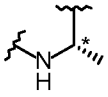
 ; или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль. В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  . В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  .

[196] Дополнительный вариант реализации представляет собой соединение формулы

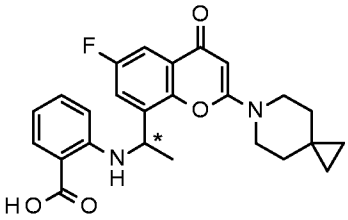
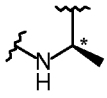
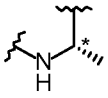
 ; или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль. В дополнительном варианте реализации

связь в положении * представляет собой  . В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  .

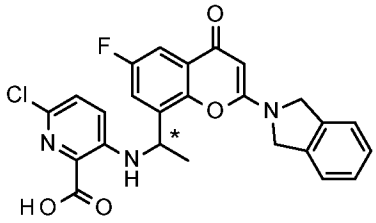
[197] Дополнительный вариант реализации представляет собой соединение формулы

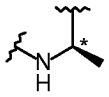
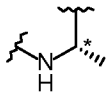
 ; или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль. В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  . В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  .

[198] Дополнительный вариант реализации представляет собой соединение формулы

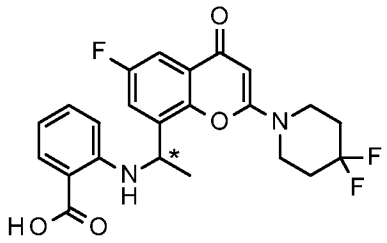
 ; или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль. В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  . В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  .

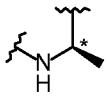
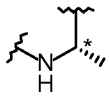
[199] Дополнительный вариант реализации представляет собой соединение формулы



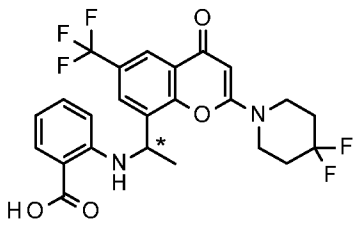
; или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль. В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  . В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  .

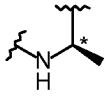
[200] Дополнительный вариант реализации представляет собой соединение формулы

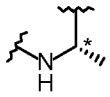


; или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль. В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  . В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  .

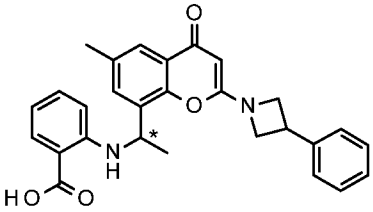
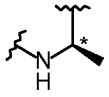
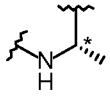
[201] Дополнительный вариант реализации представляет собой соединение формулы



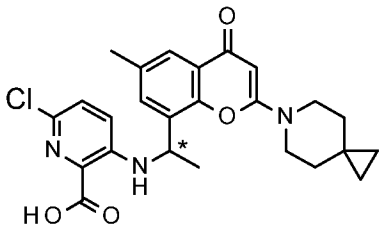
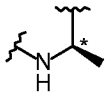
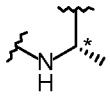
; или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль. В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  . В дополнительном варианте реализации

связь в положении * представляет собой  .

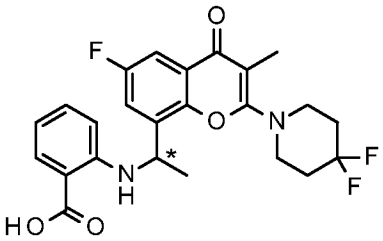
[202] Дополнительный вариант реализации представляет собой соединение формулы

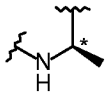
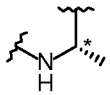
 ; или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль. В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  . В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  .

[203] Дополнительный вариант реализации представляет собой соединение формулы

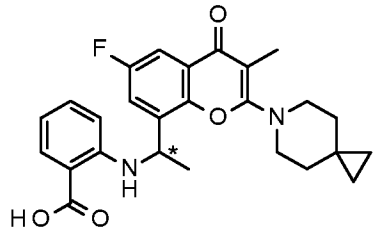
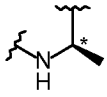
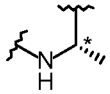
 ; или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль. В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  . В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  .

[204] Дополнительный вариант реализации представляет собой соединение формулы

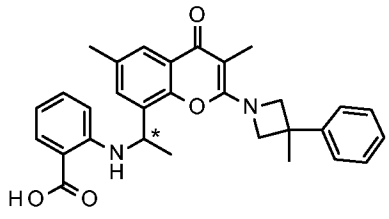
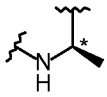
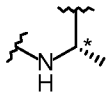
 ; или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер,

таутомер или фармацевтически приемлемая соль. В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  . В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  .

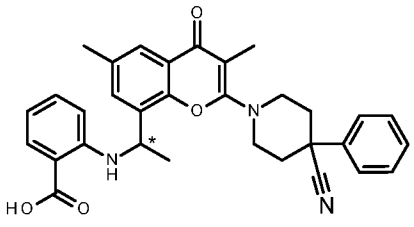
[205] Дополнительный вариант реализации представляет собой соединение формулы

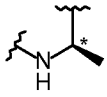
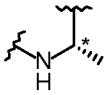
 ; или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль. В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  . В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  .

[206] Дополнительный вариант реализации представляет собой соединение формулы

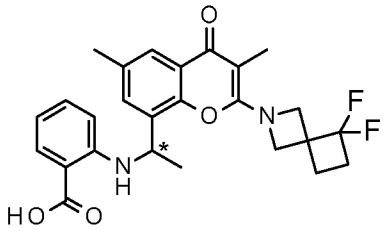
 ; или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль. В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  . В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  .

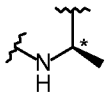
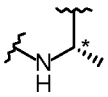
[207] Дополнительный вариант реализации представляет собой соединение формулы



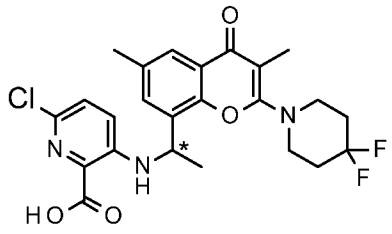
; или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль. В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  . В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  .

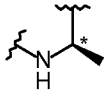
[208] Дополнительный вариант реализации представляет собой соединение формулы

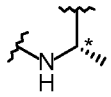


; или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль. В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  . В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  .

[209] Дополнительный вариант реализации представляет собой соединение формулы



; или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль. В дополнительном варианте реализации связь в положении * представляет собой  . В дополнительном варианте реализации

связь в положении * представляет собой  .

[210] Варианты реализации в следующих абзацах, если это уместно, относятся к вариантам реализации соединений формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или их пролекарств, сольватов, энантиомеров, стереоизомеров, таутомеров или фармацевтически приемлемых солей.

[211] В некоторых вариантах реализации **X** представляет собой –N**R12**– или –O–. В некоторых вариантах реализации **X** представляет собой –N**R12**–. В некоторых вариантах реализации **X** представляет собой –O–.

[212] В некоторых вариантах реализации **Y** представляет собой –C(**R11**)$_2$–, –O–, –N**R11**– или –S–.

[213] В некоторых вариантах реализации **Y** представляет собой –C(**R11**)$_2$–. В некоторых вариантах реализации **Y** представляет собой –O–. В некоторых вариантах реализации **Y** представляет собой –N**R11**–. В некоторых вариантах реализации **Y** представляет собой –S–.

[214] В некоторых вариантах реализации **W** представляет собой –O–, –N– или –S–.

[215] В некоторых вариантах реализации **W** представляет собой –O–. В некоторых вариантах реализации **W** представляет собой –N–. В некоторых вариантах реализации **W** представляет собой –S–.

[216] В некоторых вариантах реализации каждый **R1** и **R2** независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, –$(CH_2)_m$-R_{12}, –$(CH_2)_m$-OR_{12}, –$(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, –$(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, –$(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$, –$(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил.

[217] В некоторых вариантах реализации каждый **R1** и **R2** независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, –$(CH_2)_m$-R_{12}, –$(CH_2)_m$-OR_{12}, –$(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, –$(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, –$(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$, –$(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил.

[218] В некоторых вариантах реализации **R1** отсутствует, представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, –$(CH_2)_m$-R_{12}, –$(CH_2)_m$-OR_{12}, –$(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, –$(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, –$(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$, –$(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил.

[219] В некоторых вариантах реализации **R1** представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, –$(CH_2)_m$-R_{12}, –$(CH_2)_m$-OR_{12}, –

$(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, $-(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, $-(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$, $-(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил.

[220] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ отсутствует.

[221] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой H.

[222] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $-(CH_2)_m$-R_{12}, $-(CH_2)_m$-OR_{12}, $-(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, $-(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, $-(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$, $-(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил.

[223] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси.

[224] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил.

[225] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой C_1-C_6 алкил.

[226] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой этил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой пропил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой н-пропил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой изопропил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой бутил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой н-бутил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой изобутил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой втор-бутил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой трет-бутил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой пентил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой гексил.

[227] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой C_2-C_6 алкенил.

[228] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой C_2 алкенил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой C_3 алкенил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой C_4 алкенил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой C_5 алкенил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой C_6 алкенил.

[229] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой C_2-C_6 алкинил.

[230] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой C_2 алкинил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой C_3 алкинил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой C_4 алкинил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой

C_5 алкинил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой C_6 алкинил.

[231] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $-(CH_2)_m$-R_{12}, $-(CH_2)_m$-OR_{12}, $-(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, $-(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, $-(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$, $-(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил.

[232] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси.

[233] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой C_1-C_6 галогеналкил.

[234] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой галогенметил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой галогенэтил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой галогенпропил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой галогенбутил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой галогенпентил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой галогенгексил.

[235] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой C_1-C_6 алкокси.

[236] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой метокси. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой этокси. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой пропокси. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой бутокси. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой пентокси. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой гексокси.

[237] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $-(CH_2)_m$-R_{12}, $-(CH_2)_m$-OR_{12}, $-(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, $-(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, $-(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$ или $-(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$.

[238] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $-(CH_2)_m$-R_{12}, $-(CH_2)_m$-OR_{12} или $-(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$.

[239] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $-(CH_2)_m$-R_{12}. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $-(CH_2)_m$-OR_{12}. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $-(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$.

[240] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой -R_{12}. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $-CH_2$-R_{12}. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $-CH_2CH_2$-R_{12}. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $-CH_2CH_2CH_2$-R_{12}. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $-CH_2CH_2CH_2CH_2$-R_{12}. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-R_{12}. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-$R_{12}$.

[241] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $-OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $-CH_2-OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $-CH_2CH_2-OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $-CH_2CH_2CH_2-OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $-CH_2CH_2CH_2CH_2-OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-OR_{12}$.

[242] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $-N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $-CH_2-N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $-CH_2CH_2-N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $-CH_2CH_2CH_2-N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $-CH_2CH_2CH_2CH_2-N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-N(R_{12})_2$.

[243] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $-(CH_2)_m-C(O)R_{12}$, $-(CH_2)_m-C(O)OR_{12}$ или $-(CH_2)_m-C(O)N(R_{12})_2$.

[244] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $-(CH_2)_m-C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $-(CH_2)_m-C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $-(CH_2)_m-C(O)N(R_{12})_2$.

[245] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $-C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $-CH_2-C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $-CH_2CH_2-C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $-CH_2CH_2CH_2-C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $-CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)R_{12}$.

[246] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $-C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $-CH_2-C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $-CH_2CH_2-C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $-CH_2CH_2CH_2-C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $-CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$

представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)OR_{12}$.

[247] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $-C(O)N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $–CH_2-C(O)N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $–CH_2CH_2-C(O)N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $–CH_2CH_2CH_2-C(O)N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)N(R_{12})_2$.

[248] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой $–CH_2-C(O)NH_2$.

[249] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил.

[250] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил или гетероцикл.

[251] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой арил или гетероарил.

[252] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил.

[253] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой моноциклический C_3-C_{10} циклоалкил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой полициклический C_3-C_{10} циклоалкил.

[254] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой C_5-C_6 циклоалкил.

[255] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил или циклодецил.

[256] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой конденсированный полициклический C_3-C_{10} циклоалкил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой мостиковый полициклический C_3-C_{10} циклоалкил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой C_3-C_{10} спироциклоалкил.

[257] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой гетероцикл.

[258] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой моноциклический гетероцикл. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой полициклический гетероцикл.

[259] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой 3-членный гетероцикл. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой 4-членный гетероцикл. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой 5-членный гетероцикл. В некоторых вариантах

реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой 6-членный гетероцикл. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой 7-членный гетероцикл. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой 8-членный гетероцикл. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой 9-членный гетероцикл. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой 10-членный гетероцикл.

[260] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой 5-6-членный гетероцикл.

[261] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой гетероцикл, содержащий один, два или три гетероатома.

[262] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой гетероцикл, содержащий один, два или три гетероатома, выбранных из N, O и S.

[263] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой гетероцикл, содержащий один, два или три гетероатома, выбранных из N и O.

[264] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой гетероцикл, содержащий один гетероатом, выбранный из N и O. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой гетероцикл, содержащий два гетероатома, выбранных из N и O. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой гетероцикл, содержащий три гетероатома, выбранных из N и O.

[265] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой арил.

[266] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой C_6 арил (например, фенил).

[267] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой гетероарил.

[268] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой 5-6-членный гетероарил.

[269] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой гетероарил, содержащий один, два или три гетероатома.

[270] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой гетероарил, содержащий один, два или три гетероатома, выбранных из N, O и S.

[271] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой гетероарил, содержащий один, два или три гетероатома, выбранных из N и O.

[272] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой гетероарил, содержащий один гетероатом, выбранный из N и O. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой гетероарил, содержащий два гетероатома, выбранных из N и O. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ представляет собой гетероарил, содержащий три гетероатома, выбранных из N и O.

[273] В некоторых вариантах реализации **R_1** представляет собой этил, изобутил или $–CH_2$-$C(O)NH_2$.

[274] В некоторых вариантах реализации **R_2** отсутствует, представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_m$-R_{12}, $–(CH_2)_m$-OR_{12}, $–(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил.

[275] В некоторых вариантах реализации **R_2** представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_m$-R_{12}, $–(CH_2)_m$-OR_{12}, $–(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил.

[276] В некоторых вариантах реализации **R_2** отсутствует.

[277] В некоторых вариантах реализации **R_2** представляет собой H.

[278] В некоторых вариантах реализации **R_2** представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_m$-R_{12}, $–(CH_2)_m$-OR_{12}, $–(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил.

[279] В некоторых вариантах реализации **R_2** представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси.

[280] В некоторых вариантах реализации **R_2** представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил.

[281] В некоторых вариантах реализации **R_2** представляет собой C_1-C_6 алкил (например, линейный или разветвленный).

[282] В некоторых вариантах реализации **R_2** представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации **R_2** представляет собой этил. В некоторых вариантах реализации **R_2** представляет собой пропил. В некоторых вариантах реализации **R_2** представляет собой н-пропил. В некоторых вариантах реализации **R_2** представляет собой изопропил. В некоторых вариантах реализации **R_2** представляет собой бутил. В некоторых вариантах реализации **R_2** представляет собой н-бутил. В некоторых вариантах реализации **R_2** представляет собой изобутил. В некоторых вариантах реализации **R_2** представляет собой втор-бутил. В некоторых вариантах реализации **R_2** представляет собой трет-бутил. В некоторых вариантах реализации **R_2** представляет собой пентил. В некоторых вариантах реализации **R_2** представляет собой гексил.

[283] В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой C_2-C_6 алкенил.

[284] В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой C_2 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой C_3 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой C_4 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой C_5 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой C_6 алкенил.

[285] В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой C_2-C_6 алкинил.

[286] В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой C_2 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой C_3 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой C_4 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой C_5 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой C_6 алкинил.

[287] В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $-(CH_2)_m$-R_{12}, $-(CH_2)_m$-OR_{12}, $-(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, $-(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, $-(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$, $-(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил.

[288] В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси.

[289] В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой C_1-C_6 галогеналкил.

[290] В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой галогенметил. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой галогенэтил. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой галогенпропил. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой галогенбутил. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой галогенпентил. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой галогенгексил.

[291] В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой C_1-C_6 алкокси.

[292] В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой метокси. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой этокси. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой пропокси. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой бутокси. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой пентокси. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой гексокси.

[293] В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой $-(CH_2)_m$-R_{12}, $-(CH_2)_m$-OR_{12}, $-(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, $-(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, $-(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$ или $-(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$.

[294] В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой $-(CH_2)_m$-R_{12}, $-(CH_2)_m$-OR_{12} или $-(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$.

[295] В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой $-(CH_2)_m$-R_{12}. В некоторых

вариантах реализации **R2** представляет собой $-(CH_2)_m-OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой $-(CH_2)_m-N(R_{12})_2$.

[296] В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой $-CH_2-R_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой $-CH_2CH_2-R_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой $-CH_2CH_2CH_2-R_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой $-CH_2CH_2CH_2CH_2-R_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-R_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-R_{12}$.

[297] В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой $-CH_2-OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой $-CH_2CH_2-OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой $-CH_2CH_2CH_2-OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой $-CH_2CH_2CH_2CH_2-OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-OR_{12}$.

[298] В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой $-CH_2-N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой $-CH_2CH_2-N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой $-CH_2CH_2CH_2-N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой $-CH_2CH_2CH_2CH_2-N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-N(R_{12})_2$.

[299] В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой $-(CH_2)_m-C(O)R_{12}$, $-(CH_2)_m-C(O)OR_{12}$ или $-(CH_2)_m-C(O)N(R_{12})_2$.

[300] В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой $-(CH_2)_m-C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой $-(CH_2)_m-C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой $-(CH_2)_m-C(O)N(R_{12})_2$.

[301] В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой $-CH_2-C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой $-CH_2CH_2-C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой $-CH_2CH_2CH_2-C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой $-CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)R_{12}$.

[302] В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой $-CH_2-C(O)OR_{12}$. В

некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой $–CH_2CH_2-C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2-C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)OR_{12}$.

[303] В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой $–CH_2-C(O)N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой $–CH_2CH_2-C(O)N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2-C(O)N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)N(R_{12})_2$.

[304] В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой $–CH_2-C(O)NH_2$.

[305] В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил.

[306] В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил или гетероцикл.

[307] В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой арил или гетероарил.

[308] В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил.

[309] В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой моноциклический C_3-C_{10} циклоалкил. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой полициклический C_3-C_{10} циклоалкил.

[310] В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой C_5-C_6 циклоалкил.

[311] В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил или циклодецил.

[312] В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой конденсированный полициклический C_3-C_{10} циклоалкил. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой мостиковый полициклический C_3-C_{10} циклоалкил. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой C_3-C_{10} спироциклоалкил.

[313] В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой гетероцикл.

[314] В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой моноциклический гетероцикл. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой полициклический гетероцикл.

[315] В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой 3-членный гетероцикл. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой 4-членный гетероцикл. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой 5-членный гетероцикл. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой 6-членный гетероцикл. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой 7-членный гетероцикл. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой 8-членный гетероцикл. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой 9-членный гетероцикл. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой 10-членный гетероцикл.

[316] В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой 5-6-членный гетероцикл.

[317] В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой гетероцикл, содержащий один, два или три гетероатома.

[318] В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой гетероцикл, содержащий один, два или три гетероатома, выбранных из N, O и S.

[319] В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой гетероцикл, содержащий один, два или три гетероатома, выбранных из N и O.

[320] В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой гетероцикл, содержащий один гетероатом, выбранный из N и O. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой гетероцикл, содержащий два гетероатома, выбранных из N и O. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой гетероцикл, содержащий три гетероатома, выбранных из N и O.

[321] В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой арил.

[322] В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой C_6 арил (например, фенил).

[323] В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой гетероарил.

[324] В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой 5-6-членный гетероарил.

[325] В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой гетероарил, содержащий один, два или три гетероатома.

[326] В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой гетероарил, содержащий один, два или три гетероатома, выбранных из N, O и S.

[327] В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой гетероарил, содержащий один, два или три гетероатома, выбранных из N и O.

[328] В некоторых вариантах реализации **R2** представляет собой гетероарил, содержащий один гетероатом, выбранный из N и O. В некоторых вариантах реализации **R2** представляет

собой гетероарил, содержащий два гетероатома, выбранных из N и O. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_2}$ представляет собой гетероарил, содержащий три гетероатома, выбранных из N и O.

[329] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_2}$ представляет собой этил, изобутил или $–CH_2$-$C(O)NH_2$.

[330] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ и $\mathbf{R_2}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более $\mathbf{R_{10}}$.

[331] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ и $\mathbf{R_2}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют насыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более $\mathbf{R_{10}}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ и $\mathbf{R_2}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более $\mathbf{R_{10}}$.

[332] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ и $\mathbf{R_2}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий один гетероатом, который представляет собой N, причем указанный гетероцикл является незамещенным. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ и $\mathbf{R_2}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий один гетероатом N, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более $\mathbf{R_{10}}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ и $\mathbf{R_2}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий два гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более $\mathbf{R_{10}}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ и $\mathbf{R_2}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий три гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более $\mathbf{R_{10}}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ и $\mathbf{R_2}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий четыре гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более $\mathbf{R_{10}}$.

[333] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ и $\mathbf{R_2}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий один гетероатом N, причем указанный гетероцикл замещен одним или более $\mathbf{R_{10}}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ и $\mathbf{R_2}$ вместе

с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий два гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл замещен одним или более R_{10}. В некоторых вариантах реализации R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий три гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл замещен одним или более R_{10}. В некоторых вариантах реализации R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий четыре гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл замещен одним или более R_{10}.

[334] В некоторых вариантах реализации R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более R_{10}. В некоторых вариантах реализации R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-9-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более R_{10}. В некоторых вариантах реализации R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более R_{10}. В некоторых вариантах реализации R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более R_{10}. В некоторых вариантах реализации R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более R_{10}. В некоторых вариантах реализации R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-5-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более R_{10}. В некоторых вариантах реализации R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен

одним или более R_{10}. В некоторых вариантах реализации R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-9-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более R_{10}. В некоторых вариантах реализации R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более R_{10}. В некоторых вариантах реализации R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более R_{10}. В некоторых вариантах реализации R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более R_{10}. В некоторых вариантах реализации R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-5-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более R_{10}.

[335] В некоторых вариантах реализации R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более R_{10}. В некоторых вариантах реализации R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более R_{10}. В некоторых вариантах реализации R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более R_{10}. В некоторых вариантах реализации R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-9-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более R_{10}. В некоторых вариантах

реализации R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более R_{10}. В некоторых вариантах реализации R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 6-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более R_{10}. В некоторых вариантах реализации R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 6-9-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более R_{10}. В некоторых вариантах реализации R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 6-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более R_{10}. В некоторых вариантах реализации R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 6-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более R_{10}.

[336] В некоторых вариантах реализации R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 7-8-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более R_{10}. В некоторых вариантах реализации R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 7-9-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более R_{10}. В некоторых вариантах реализации R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 7-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более R_{10}. В некоторых вариантах реализации R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 8-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более R_{10}. В некоторых вариантах

реализации $\mathbf{R_1}$ и $\mathbf{R_2}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 8-9-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более $\mathbf{R_{10}}$.

[337] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ и $\mathbf{R_2}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 9-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более $\mathbf{R_{10}}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ и $\mathbf{R_2}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-15-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более $\mathbf{R_{10}}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ и $\mathbf{R_2}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-15-членный насыщенный или частично ненасыщенный полициклический гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более $\mathbf{R_{10}}$.

[338] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ и $\mathbf{R_2}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют конденсированный полициклический гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более $\mathbf{R_{10}}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ и $\mathbf{R_2}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют мостиковый полициклический гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более $\mathbf{R_{10}}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ и $\mathbf{R_2}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют спирогетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более $\mathbf{R_{10}}$.

[339] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ и $\mathbf{R_2}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним $\mathbf{R_{10}}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ и $\mathbf{R_2}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен двумя $\mathbf{R_{10}}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ и $\mathbf{R_2}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий 1-4

гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен тремя $\mathbf{R_{10}}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ и $\mathbf{R_2}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен четырьмя $\mathbf{R_{10}}$.

[340] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ и $\mathbf{R_2}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более $\mathbf{R_{10}}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ и $\mathbf{R_2}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более $\mathbf{R_{10}}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ и $\mathbf{R_2}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более $\mathbf{R_{10}}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ и $\mathbf{R_2}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 6-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более $\mathbf{R_{10}}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ и $\mathbf{R_2}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более $\mathbf{R_{10}}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ и $\mathbf{R_2}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 8-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более $\mathbf{R_{10}}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ и $\mathbf{R_2}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 9-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более $\mathbf{R_{10}}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ и $\mathbf{R_2}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 10-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более $\mathbf{R_{10}}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_1}$ и $\mathbf{R_2}$ вместе с атомом азота, к

которому они присоединены, образуют 11-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более R_{10}. В некоторых вариантах реализации R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 12-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более R_{10}. В некоторых вариантах реализации R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 13-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более R_{10}. В некоторых вариантах реализации R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 14-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более R_{10}. В некоторых вариантах реализации R_1 и R_2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 15-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более R_{10}.

[341] В некоторых вариантах реализации R_3 представляет собой H, галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_m$-R_{12}, $–(CH_2)_m$-OR_{12}, $–(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, арил или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[342] В некоторых вариантах реализации R_3 представляет собой H.

[343] В некоторых вариантах реализации R_3 представляет собой галоген, –CN, C_1C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_m$-R_{12}, $–(CH_2)_m$-OR_{12}, $–(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, арил или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[344] В некоторых вариантах реализации R_3 представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации R_3 представляет собой F, Cl, Br или I. В некоторых вариантах реализации R_3 представляет собой F, Cl или Br. В некоторых вариантах реализации R_3 представляет собой F. В некоторых вариантах реализации R_3 представляет собой Cl. В

некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой Br. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой I.

[345] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой –CN.

[346] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_m$-R_{12}, $–(CH_2)_m$-OR_{12}, $–(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, арил или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[347] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси.

[348] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил.

[349] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой C_1-C_6 алкил (например, линейный или разветвленный).

[350] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой этил. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой пропил. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой н-пропил. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой изопропил. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой бутил. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой н-бутил. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой изобутил. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой втор-бутил. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой трет-бутил. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой пентил. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой гексил.

[351] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой C_2-C_6 алкенил.

[352] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой C_2 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой C_3 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой C_4 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой C_5 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой C_6 алкенил.

[353] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой C_2-C_6 алкинил.

[354] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой C_2 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой C_3 алкинил. В некоторых вариантах реализации

R3 представляет собой C_4 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой C_5 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой C_6 алкинил.

[355] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $-(CH_2)_m$-R_{12}, $-(CH_2)_m$-OR_{12}, $-(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, $-(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, $-(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$, $-(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил.

[356] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси.

[357] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой C_1-C_6 галогеналкил.

[358] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой галогенметил. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой галогенэтил. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой галогенпропил. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой галогенбутил. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой галогенпентил. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой галогенгексил.

[359] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой CH_2F. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой CHF_2. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой CF_3.

[360] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой C_1-C_6 алкокси.

[361] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой метокси. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой этокси. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой пропокси. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой бутокси. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой пентокси. В некоторых вариантах реализации один **R3** представляет собой гексокси.

[362] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой $-(CH_2)_m$-R_{12}, $-(CH_2)_m$-OR_{12}, $-(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, $-(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, $-(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$ или $-(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$.

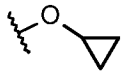
[363] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой $-(CH_2)_m$-R_{12}, $-(CH_2)_m$-OR_{12} или $-(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$.

[364] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой $-(CH_2)_m$-R_{12}. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой $-(CH_2)_m$-OR_{12}. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой $-(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$.

[365] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой $-CH_2$-R_{12}. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой -R_{12}. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой $-CH_2CH_2$-R_{12}. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой

–$CH_2CH_2CH_2$-R_{12}. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2$-R_{12}. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-R_{12}. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-R_{12}.

[366] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой -OR_{12}. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой –CH_2-OR_{12}. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой –CH_2CH_2-OR_{12}. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2$-OR_{12}. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2$-OR_{12}. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-OR_{12}. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-OR_{12}.

[367] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой -OR_{12}, где R_{12} представляет собой H. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой -OR_{12}, где R_{12} представляет собой C_{3-10} циклоалкил. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой  .

[368] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой -$N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой –CH_2-$N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой –CH_2CH_2-$N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2$-$N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2$-$N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-$N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-$N(R_{12})_2$.

[369] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой -$N(CH_3)_2$.

[370] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой –$(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, –$(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$ или –$(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$.

[371] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой –$(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой –$(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой –$(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$.

[372] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой –CH_2-$C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой –CH_2CH_2-$C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2$-$C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации

R3 представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)R_{12}$.

[373] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой $–CH_2-C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой $–CH_2CH_2-C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2-C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)OR_{12}$.

[374] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой $–CH_2-C(O)N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой $–CH_2CH_2-C(O)N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2-C(O)N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)N(R_{12})_2$.

[375] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой $–CH_2-C(O)NH_2$.

[376] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил.

[377] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил или гетероцикл.

[378] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой арил или гетероарил.

[379] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил.

[380] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой моноциклический C_3-C_{10} циклоалкил. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой полициклический C_3-C_{10} циклоалкил.

[381] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой C_5-C_6 циклоалкил.

[382] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил или циклодецил.

[383] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой конденсированный полициклический C_3-C_{10} циклоалкил. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой мостиковый полициклический C_3-C_{10} циклоалкил. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой C_3-C_{10} спироциклоалкил.

[384] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[385] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой моноциклический гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой полициклический гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[386] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой 3-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой 4-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой 5-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой 6-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой 7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой 8-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой 9-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой 10-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[387] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой 3-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом N. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой 4-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом N. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой 5-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом N. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой 6-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом N. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой 7-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом N. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой 8-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом N. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой 9-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом N. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой 10-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом N.

[388] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой гетероцикл, содержащий один гетероатом, выбранный из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет

собой гетероцикл, содержащий два гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой гетероцикл, содержащий три гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой гетероцикл, содержащий четыре гетероатома, выбранных из O, N и S.

[389] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой арил.

[390] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой C_6 арил (например, фенил).

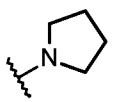
[391] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[392] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

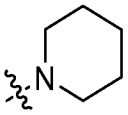
[393] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой 7-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой 8-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой 9-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой 10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[394] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой гетероарил, содержащий один гетероатом, выбранный из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой гетероарил, содержащий два гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой гетероарил, содержащий три гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой гетероарил, содержащий четыре гетероатома, выбранных из O, N и S.

[395] В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой моноциклический гетероцикл. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой 5-членный моноциклический гетероцикл. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой



. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой 6-членный моноциклический гетероцикл. В некоторых вариантах реализации **R3** представляет собой



[396] В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой H, галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_m$-R_{12}, $–(CH_2)_m$-OR_{12}, $–(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, арил или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[397] В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой H.

[398] В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой галоген, C_1C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_m$-R_{12}, $–(CH_2)_m$-OR_{12}, $–(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, арил или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[399] В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой F, Cl, Br или I. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой F, Cl или Br. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой F. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой Cl. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой Br. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой I.

[400] В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой –CN.

[401] В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_m$-R_{12}, $–(CH_2)_m$-OR_{12}, $–(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, арил или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[402] В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси.

[403] В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил.

[404] В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_1-C_6 алкил (например, линейный или разветвленный).

[405] В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой метил. В некоторых

вариантах реализации **R4** представляет собой этил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой пропил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой н-пропил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой изопропил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой бутил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой н-бутил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой изобутил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой втор-бутил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой трет-бутил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой пентил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой гексил.

[406] В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_2-C_6 алкенил.

[407] В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_3-C_6 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_4-C_6 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_5-C_6 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_2-C_5 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_2-C_4 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_2-C_3 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_3-C_4 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_3-C_5 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_3-C_6 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_4-C_6 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_4-C_5 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_5-C_6 алкенил.

[408] В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_2 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_3 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_4 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_5 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_6 алкенил.

[409] В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_2-C_6 алкинил.

[410] В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_3-C_6 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_4-C_6 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_5-C_6 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_2-C_5 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_2-C_4 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_2-C_3 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_3-C_4 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_3-C_5 алкинил. В некоторых

вариантах реализации **R4** представляет собой C_3-C_6 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_4-C_6 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_4-C_5 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_5-C_6 алкинил.

[411] В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_2 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_3 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_4 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_5 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_6 алкинил.

[412] В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $-(CH_2)_m$-R_{12}, $-(CH_2)_m$-OR_{12}, $-(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, $-(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, $-(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$, $-(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил.

[413] В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси.

[414] В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_1-C_6 галогеналкил.

[415] В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой галогенметил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой галогенэтил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой галогенпропил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой галогенбутил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой галогенпентил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой галогенгексил.

[416] В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой CH_2F. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой CHF_2. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой CF_3.

[417] В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_1-C_6 алкокси.

[418] В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_1-C_6 алкокси. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой метокси. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой этокси. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой пропокси. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой бутокси. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой пентокси. В некоторых вариантах реализации один **R4** представляет собой гексокси.

[419] В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой $-(CH_2)_m$-R_{12}, $-(CH_2)_m$-OR_{12}, $-(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, $-(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, $-(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$ или $-(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$.

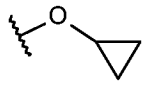
[420] В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой $-(CH_2)_m$-R_{12}, $-(CH_2)_m$-OR_{12}

или $–(CH_2)_m-N(R_{12})_2$.

[421] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_4}$ представляет собой $–(CH_2)_m-R_{12}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_4}$ представляет собой $–(CH_2)_m-OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_4}$ представляет собой $–(CH_2)_m-N(R_{12})_2$.

[422] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_4}$ представляет собой $-R_{12}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_4}$ представляет собой $–CH_2-R_{12}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_4}$ представляет собой $–CH_2CH_2-R_{12}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_4}$ представляет собой $–CH_2CH_2CH_2-R_{12}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_4}$ представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2-R_{12}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_4}$ представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-R_{12}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_4}$ представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-R_{12}$.

[423] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_4}$ представляет собой $-OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_4}$ представляет собой $–CH_2-OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_4}$ представляет собой $–CH_2CH_2-OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_4}$ представляет собой $–CH_2CH_2CH_2-OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_4}$ представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2-OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_4}$ представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_4}$ представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-OR_{12}$.

[424] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_4}$ представляет собой $-OR_{12}$, где R_{12} представляет собой H. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_4}$ представляет собой $-OR_{12}$, где R_{12} представляет собой C_{3-10} циклоалкил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_4}$ представляет собой  .

[425] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_4}$ представляет собой $-N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_4}$ представляет собой $–CH_2-N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_4}$ представляет собой $–CH_2CH_2-N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_4}$ представляет собой $–CH_2CH_2CH_2-N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_4}$ представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2-N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_4}$ представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_4}$ представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-N(R_{12})_2$.

[426] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_4}$ представляет собой $-N(CH_3)_2$.

[427] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_4}$ представляет собой $–(CH_2)_m-C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_m-$

$C(O)OR_{12}$ или $–(CH_2)_m-C(O)N(R_{12})_2$.

[428] В некоторых вариантах реализации **R_4** представляет собой $–(CH_2)_m-C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R_4** представляет собой $–(CH_2)_m-C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R_4** представляет собой $–(CH_2)_m-C(O)N(R_{12})_2$.

[429] В некоторых вариантах реализации **R_4** представляет собой $–CH_2-C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R_4** представляет собой $–CH_2CH_2-C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R_4** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2-C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R_4** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R_4** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R_4** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)R_{12}$.

[430] В некоторых вариантах реализации **R_4** представляет собой $–CH_2-C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R_4** представляет собой $–CH_2CH_2-C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R_4** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2-C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R_4** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R_4** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R_4** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)OR_{12}$.

[431] В некоторых вариантах реализации **R_4** представляет собой $–CH_2-C(O)N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R_4** представляет собой $–CH_2CH_2-C(O)N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R_4** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2-C(O)N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R_4** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R_4** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R_4** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)N(R_{12})_2$.

[432] В некоторых вариантах реализации **R_4** представляет собой $–CH_2-C(O)NH_2$.

[433] В некоторых вариантах реализации **R_4** представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил.

[434] В некоторых вариантах реализации **R_4** представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил или гетероцикл.

[435] В некоторых вариантах реализации **R_4** представляет собой арил или гетероарил.

[436] В некоторых вариантах реализации **R_4** представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил.

[437] В некоторых вариантах реализации **R_4** представляет собой моноциклический C_3-C_{10} циклоалкил. В некоторых вариантах реализации **R_4** представляет собой полициклический C_3-C_{10} циклоалкил.

[438] В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_5-C_6 циклоалкил.

[439] В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил или циклодецил.

[440] В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой конденсированный полициклический C_3-C_{10} циклоалкил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой мостиковый полициклический C_3-C_{10} циклоалкил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_3-C_{10} спироциклоалкил.

[441] В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[442] В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой моноциклический гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой полициклический гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[443] В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой 3-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой 4-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой 5-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой 6-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой 7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой 8-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой 9-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой 10-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[444] В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой 3-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом N. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой 4-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом N. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой 5-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом N. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой 6-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом N. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой 7-членный

гетероцикл, содержащий один гетероатом N. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой 8-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом N. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой 9-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом N. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой 10-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом N.

[445] В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой гетероцикл, содержащий один гетероатом, выбранный из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой гетероцикл, содержащий два гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой гетероцикл, содержащий три гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой гетероцикл, содержащий четыре гетероатома, выбранных из O, N и S.

[446] В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой арил. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой C_6 арил (например, фенил).

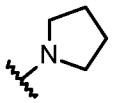
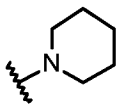
[447] В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[448] В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[449] В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой 7-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой 8-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой 9-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой 10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[450] В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой гетероарил, содержащий один гетероатом, выбранный из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой гетероарил, содержащий два гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой гетероарил, содержащий три гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R4** представляет собой

гетероарил, содержащий четыре гетероатома, выбранных из O, N и S.

[451] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_4}$ представляет собой моноциклический гетероцикл. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_4}$ представляет собой 5-членный моноциклический гетероцикл. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_4}$ представляет собой  . В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_4}$ представляет собой 6-членный моноциклический гетероцикл. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_4}$ представляет собой  .

[452] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_5}$ представляет собой H, галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_m$-R_{12}, $–(CH_2)_m$-OR_{12}, $–(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, арил или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[453] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_5}$ представляет собой H.

[454] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_5}$ представляет собой галоген, –CN, C_1C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_m$-R_{12}, $–(CH_2)_m$-OR_{12}, $–(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, арил или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[455] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_5}$ представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_5}$ представляет собой F, Cl, Br или I. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_5}$ представляет собой F, Cl или Br. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_5}$ представляет собой F. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_5}$ представляет собой Cl. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_5}$ представляет собой Br. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_5}$ представляет собой I.

[456] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_5}$ представляет собой –CN.

[457] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_5}$ представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_m$-R_{12}, $–(CH_2)_m$-OR_{12}, $–(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, арил или гетероарил,

содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[458] В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси.

[459] В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил.

[460] В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой C_1-C_6 алкил (например, линейный или разветвленный).

[461] В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой этил. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой пропил. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой н-пропил. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой изопропил. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой бутил. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой н-бутил. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой изобутил. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой втор-бутил. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой трет-бутил. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой пентил. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой гексил.

[462] В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой C_2-C_6 алкенил.

[463] В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой C_2 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой C_3 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой C_4 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой C_5 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой C_6 алкенил.

[464] В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой C_2-C_6 алкинил.

[465] В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой C_2 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой C_3 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой C_4 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой C_5 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой C_6 алкинил.

[466] В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $-(CH_2)_m$-R_{12}, $-(CH_2)_m$-OR_{12}, $-(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, $-(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, $-(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$, $-(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил.

[467] В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси.

[468] В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой C_1-C_6 галогеналкил.

[469] В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой галогенметил. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой галогенэтил. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой галогенпропил. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой галогенбутил. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой галогенпентил. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой галогенгексил.

[470] В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой CH_2F. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой CHF_2. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой CF_3.

[471] В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой C_1-C_6 алкокси.

[472] В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой C_1-C_6 алкокси. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой метокси. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой этокси. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой пропокси. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой бутокси. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой пентокси. В некоторых вариантах реализации один **R5** представляет собой гексокси.

[473] В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $-(CH_2)_m$-R_{12}, $-(CH_2)_m$-OR_{12}, $-(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, $-(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, $-(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$ или $-(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$.

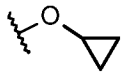
[474] В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $-(CH_2)_m$-R_{12}, $-(CH_2)_m$-OR_{12} или $-(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$.

[475] В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $-(CH_2)_m$-R_{12}. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $-(CH_2)_m$-OR_{12}. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $-(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$.

[476] В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой -R_{12}. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $-CH_2$-R_{12}. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $-CH_2CH_2$-R_{12}. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $-CH_2CH_2CH_2$-R_{12}. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $-CH_2CH_2CH_2CH_2$-R_{12}. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-R_{12}. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-$R_{12}$.

[477] В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой -OR_{12}. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $-CH_2$-OR_{12}. В некоторых вариантах реализации

R5 представляет собой $–CH_2CH_2-OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2-OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2-OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-OR_{12}$.

[478] В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $-OR_{12}$, где R_{12} представляет собой H. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $-OR_{12}$, где R_{12} представляет собой C_{3-10} циклоалкил. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой  .

[479] В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $-N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $–CH_2-N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $–CH_2CH_2-N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2-N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2-N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-N(R_{12})_2$.

[480] В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $-N(CH_3)_2$.

[481] В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $–(CH_2)_m-C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_m-C(O)OR_{12}$ или $–(CH_2)_m-C(O)N(R_{12})_2$.

[482] В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $–(CH_2)_m-C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $–(CH_2)_m-C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $–(CH_2)_m-C(O)N(R_{12})_2$.

[483] В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $–CH_2-C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $–CH_2CH_2-C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2-C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)R_{12}$.

[484] В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $–CH_2-C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $–CH_2CH_2-C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2-C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах

реализации **R5** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)OR_{12}$.

[485] В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $–CH_2-C(O)N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $–CH_2CH_2-C(O)N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2-C(O)N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-C(O)N(R_{12})_2$.

[486] В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой $–CH_2-C(O)NH_2$.

[487] В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил.

[488] В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил или гетероцикл.

[489] В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой арил или гетероарил.

[490] В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил.

[491] В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой моноциклический C_3-C_{10} циклоалкил. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой полициклический C_3-C_{10} циклоалкил.

[492] В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой C_5-C_6 циклоалкил.

[493] В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил или циклодецил.

[494] В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой конденсированный полициклический C_3-C_{10} циклоалкил. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой мостиковый полициклический C_3-C_{10} циклоалкил. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой C_3-C_{10} спироциклоалкил.

[495] В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[496] В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой моноциклический гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой полициклический гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[497] В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой 3-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой 4-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой 5-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой 6-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой 7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой 8-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой 9-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой 10-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[498] В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой 3-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом N. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой 4-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом N. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой 5-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом N. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой 6-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом N. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой 7-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом N. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой 8-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом N. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой 9-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом N. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой 10-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом N.

[499] В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой гетероцикл, содержащий один гетероатом, выбранный из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой гетероцикл, содержащий два гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой гетероцикл, содержащий три гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой гетероцикл, содержащий четыре гетероатома, выбранных из O, N и S.

[500] В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой арил. В некоторых вариантах реализации **R5** представляет собой C_6 арил (например, фенил).

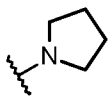
[501] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_5}$ представляет собой гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[502] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_5}$ представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

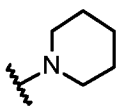
[503] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_5}$ представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_5}$ представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_5}$ представляет собой 7-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_5}$ представляет собой 8-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_5}$ представляет собой 9-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_5}$ представляет собой 10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[504] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_5}$ представляет собой гетероарил, содержащий один гетероатом, выбранный из O, N и S. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_5}$ представляет собой гетероарил, содержащий два гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_5}$ представляет собой гетероарил, содержащий три гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_5}$ представляет собой гетероарил, содержащий четыре гетероатома, выбранных из O, N и S.

[505] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_5}$ представляет собой моноциклический гетероцикл. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_5}$ представляет собой 5-членный моноциклический гетероцикл. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_5}$ представляет собой



. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_5}$ представляет собой 6-членный моноциклический гетероцикл. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_5}$ представляет собой



.

[506] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_6}$ представляет собой H, галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_m$-R_{12}, $–(CH_2)_m$-OR_{12}, $–(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$, C_3-

C_{10} циклоалкил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, арил или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[507] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_6}$ представляет собой H.

[508] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_6}$ представляет собой галоген, –CN, C_1C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_m$-R_{12}, $–(CH_2)_m$-OR_{12}, $–(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, арил или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[509] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_6}$ представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_6}$ представляет собой F, Cl, Br или I. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_6}$ представляет собой F, Cl или Br. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_6}$ представляет собой F. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_6}$ представляет собой Cl. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_6}$ представляет собой Br. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_6}$ представляет собой I.

[510] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_6}$ представляет собой –CN.

[511] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_6}$ представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_m$-R_{12}, $–(CH_2)_m$-OR_{12}, $–(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, арил или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[512] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_6}$ представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси.

[513] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_6}$ представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил.

[514] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_6}$ представляет собой C_1-C_6 алкил (например, линейный или разветвленный).

[515] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_6}$ представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_6}$ представляет собой этил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_6}$ представляет собой пропил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_6}$ представляет собой н-пропил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_6}$ представляет собой изопропил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_6}$ представляет собой бутил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_6}$ представляет собой н-бутил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_6}$ представляет собой

изобутил. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой втор-бутил. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой трет-бутил. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой пентил. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой гексил.

[516] В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой C_2-C_6 алкенил.

[517] В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой C_3-C_6 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой C_4-C_6 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой C_5-C_6 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой C_2-C_5 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой C_2-C_4 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой C_2-C_3 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой C_3-C_4 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой C_3-C_5 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой C_3-C_6 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой C_4-C_6 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой C_4-C_5 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой C_5-C_6 алкенил.

[518] В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой C_2 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой C_3 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой C_4 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой C_5 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой C_6 алкенил.

[519] В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой C_2-C_6 алкинил.

[520] В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой C_3-C_6 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой C_4-C_6 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой C_5-C_6 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой C_2-C_5 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой C_2-C_4 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой C_2-C_3 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой C_3-C_4 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой C_3-C_5 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой C_3-C_6 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой C_4-C_6 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой C_4-C_5 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой C_5-C_6 алкинил.

[521] В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой C_2 алкинил. В некоторых

вариантах реализации **R6** представляет собой C_3 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой C_4 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой C_5 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой C_6 алкинил.

[522] В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $-(CH_2)_m$-R_{12}, $-(CH_2)_m$-OR_{12}, $-(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, $-(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, $-(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$, $-(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил.

[523] В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси.

[524] В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой C_1-C_6 галогеналкил.

[525] В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой галогенметил. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой галогенэтил. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой галогенпропил. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой галогенбутил. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой галогенпентил. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой галогенгексил.

[526] В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой CH_2F. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой CHF_2. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой CF_3.

[527] В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой C_1-C_6 алкокси.

[528] В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой C_1-C_6 алкокси. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой метокси. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой этокси. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой пропокси. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой бутокси. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой пентокси. В некоторых вариантах реализации один **R6** представляет собой гексокси.

[529] В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой $-(CH_2)_m$-R_{12}, $-(CH_2)_m$-OR_{12}, $-(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, $-(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, $-(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$ или $-(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$.

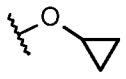
[530] В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой $-(CH_2)_m$-R_{12}, $-(CH_2)_m$-OR_{12} или $-(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$.

[531] В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой $-(CH_2)_m$-R_{12}. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой $-(CH_2)_m$-OR_{12}. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой $-(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$.

[532] В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой -R_{12}. В некоторых вариантах

реализации **R6** представляет собой $–CH_2$-R_{12}. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой $–CH_2CH_2$-R_{12}. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2$-R_{12}. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2$-R_{12}. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-R_{12}. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-$R_{12}$.

[533] В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой -OR_{12}. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой $–CH_2$-OR_{12}. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой $–CH_2CH_2$-OR_{12}. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2$-OR_{12}. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2$-OR_{12}. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-OR_{12}. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-$OR_{12}$.

[534] В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой -OR_{12}, где R_{12} представляет собой H. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой -OR_{12}, где R_{12} представляет собой C_{3-10} циклоалкил. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой  .

[535] В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой -$N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой $–CH_2$-$N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой $–CH_2CH_2$-$N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2$-$N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2$-$N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-$N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-$N(R_{12})_2$.

[536] В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой -$N(CH_3)_2$.

[537] В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой $–(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$ или $–(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$.

[538] В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой $–(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой $–(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой $–(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$.

[539] В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой $–CH_2$-$C(O)R_{12}$. В некоторых

вариантах реализации **R6** представляет собой $–CH_2CH_2$-$C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2$-$C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2$-$C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-$C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-$C(O)R_{12}$.

[540] В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой $–CH_2$-$C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой $–CH_2CH_2$-$C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2$-$C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2$-$C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-$C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-$C(O)OR_{12}$.

[541] В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой $–CH_2$-$C(O)N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой $–CH_2CH_2$-$C(O)N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2$-$C(O)N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2$-$C(O)N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-$C(O)N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой $–CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-$C(O)N(R_{12})_2$.

[542] В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой $–CH_2$-$C(O)NH_2$.

[543] В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил.

[544] В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил или гетероцикл.

[545] В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой арил или гетероарил.

[546] В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил.

[547] В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой моноциклический C_3-C_{10} циклоалкил. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой полициклический C_3-C_{10} циклоалкил.

[548] В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой C_5-C_6 циклоалкил.

[549] В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил или циклодецил.

[550] В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой конденсированный полициклический C_3-C_{10} циклоалкил. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет

собой мостиковый полициклический C_3-C_{10} циклоалкил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_6}$ представляет собой C_3-C_{10} спироциклоалкил.

[551] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_6}$ представляет собой гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[552] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_6}$ представляет собой моноциклический гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_6}$ представляет собой полициклический гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[553] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_6}$ представляет собой 3-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_6}$ представляет собой 4-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_6}$ представляет собой 5-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_6}$ представляет собой 6-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_6}$ представляет собой 7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_6}$ представляет собой 8-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_6}$ представляет собой 9-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_6}$ представляет собой 10-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[554] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_6}$ представляет собой 3-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом N. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_6}$ представляет собой 4-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом N. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_6}$ представляет собой 5-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом N. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_6}$ представляет собой 6-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом N. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_6}$ представляет собой 7-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом N. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_6}$ представляет собой 8-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом N. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_6}$ представляет собой 9-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом N. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_6}$ представляет собой 10-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом N.

[555] В некоторых вариантах реализации **R_6** представляет собой гетероцикл, содержащий один гетероатом, выбранный из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R_6** представляет собой гетероцикл, содержащий два гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R_6** представляет собой гетероцикл, содержащий три гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R_6** представляет собой гетероцикл, содержащий четыре гетероатома, выбранных из O, N и S.

[556] В некоторых вариантах реализации **R_6** представляет собой арил. В некоторых вариантах реализации **R_6** представляет собой C_6 арил (например, фенил).

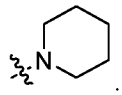
[557] В некоторых вариантах реализации **R_6** представляет собой гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[558] В некоторых вариантах реализации **R_6** представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[559] В некоторых вариантах реализации **R_6** представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R_6** представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R_6** представляет собой 7-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R_6** представляет собой 8-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R_6** представляет собой 9-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R_6** представляет собой 10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[560] В некоторых вариантах реализации **R_6** представляет собой гетероарил, содержащий один гетероатом, выбранный из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R_6** представляет собой гетероарил, содержащий два гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R_6** представляет собой гетероарил, содержащий три гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R_6** представляет собой гетероарил, содержащий четыре гетероатома, выбранных из O, N и S.

[561] В некоторых вариантах реализации **R_6** представляет собой моноциклический гетероцикл. В некоторых вариантах реализации **R_6** представляет собой 5-членный моноциклический гетероцикл. В некоторых вариантах реализации **R_6** представляет собой

 . В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой 6-членный моноциклический гетероцикл. В некоторых вариантах реализации **R6** представляет собой  .

[562] В некоторых вариантах реализации каждый **R7** и **R8** независимо представляет собой H, галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси.

[563] В некоторых вариантах каждый **R7** и **R8** независимо представляет собой H.

[564] В некоторых вариантах реализации каждый **R7** и **R8** независимо представляет собой галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси.

[565] В некоторых вариантах реализации **R7** представляет собой H, галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси.

[566] В некоторых вариантах реализации **R7** представляет собой H.

[567] В некоторых вариантах реализации **R7** представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации **R7** представляет собой F, Cl, Br или I. В некоторых вариантах реализации **R7** представляет собой F, Cl или Br. В некоторых вариантах реализации **R7** представляет собой F. В некоторых вариантах реализации **R7** представляет собой Cl. В некоторых вариантах реализации **R7** представляет собой Br. В некоторых вариантах реализации **R7** представляет собой I.

[568] В некоторых вариантах реализации **R7** представляет собой –CN.

[569] В некоторых вариантах реализации **R7** представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси.

[570] В некоторых вариантах реализации **R7** представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил.

[571] В некоторых вариантах реализации **R7** представляет собой C_1-C_6 алкил (например, линейный или разветвленный).

[572] В некоторых вариантах реализации **R7** представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации **R7** представляет собой этил. В некоторых вариантах реализации **R7** представляет собой пропил. В некоторых вариантах реализации **R7** представляет собой н-пропил. В некоторых вариантах реализации **R7** представляет собой изопропил. В некоторых

вариантах реализации $\mathbf{R_7}$ представляет собой бутил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_7}$ представляет собой н-бутил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_7}$ представляет собой изобутил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_7}$ представляет собой втор-бутил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_7}$ представляет собой трет-бутил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_7}$ представляет собой пентил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_7}$ представляет собой гексил.

[573] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_7}$ представляет собой C_2-C_6 алкенил.

[574] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_7}$ представляет собой C_2 алкенил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_7}$ представляет собой C_3 алкенил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_7}$ представляет собой C_4 алкенил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_7}$ представляет собой C_5 алкенил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_7}$ представляет собой C_6 алкенил.

[575] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_7}$ представляет собой C_2-C_6 алкинил.

[576] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_7}$ представляет собой C_2 алкинил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_7}$ представляет собой C_3 алкинил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_7}$ представляет собой C_4 алкинил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_7}$ представляет собой C_5 алкинил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_7}$ представляет собой C_6 алкинил.

[577] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_7}$ представляет собой C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси.

[578] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_7}$ представляет собой C_1-C_6 галогеналкил.

[579] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_7}$ представляет собой галогенметил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_7}$ представляет собой галогенэтил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_7}$ представляет собой галогенпропил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_7}$ представляет собой галогенбутил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_7}$ представляет собой галогенпентил. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_7}$ представляет собой галогенгексил.

[580] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_7}$ представляет собой CH_2F. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_7}$ представляет собой CHF_2. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_7}$ представляет собой CF_3.

[581] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_7}$ представляет собой C_1-C_6 алкокси.

[582] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_7}$ представляет собой метокси. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_7}$ представляет собой этокси. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_7}$ представляет собой пропокси. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_7}$ представляет собой бутокси. В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_7}$ представляет собой пентокси. В некоторых

вариантах реализации один **R7** представляет собой гексокси.

[583] В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой H, галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси.

[584] В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой H.

[585] В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой F, Cl, Br или I. В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой F, Cl или Br. В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой F. В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой Cl. В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой Br. В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой I.

[586] В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой –CN.

[587] В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси.

[588] В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил.

[589] В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой C_1-C_6 алкил (например, линейный или разветвленный).

[590] В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой этил. В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой пропил. В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой н-пропил. В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой изопропил. В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой бутил. В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой н-бутил. В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой изобутил. В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой втор-бутил. В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой трет-бутил. В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой пентил. В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой гексил.

[591] В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой C_2-C_6 алкенил.

[592] В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой C_2 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой C_3 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой C_4 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой C_5 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой C_6 алкенил.

[593] В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой C_2-C_6 алкинил.

[594] В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой C_2 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой C_3 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой C_4 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой C_5 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой C_6 алкинил.

[595] В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси.

[596] В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой C_1-C_6 галогеналкил.

[597] В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой галогенметил. В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой галогенэтил. В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой галогенпропил. В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой галогенбутил. В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой галогенпентил. В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой галогенгексил.

[598] В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой CH_2F. В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой CHF_2. В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой CF_3.

[599] В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой C_1-C_6 алкокси.

[600] В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой метокси. В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой этокси. В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой пропокси. В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой бутокси. В некоторых вариантах реализации **R8** представляет собой пентокси. В некоторых вариантах реализации один **R8** представляет собой гексокси.

[601] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой оксо, $=NR_{11}$, галоген, $–CN$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-OR_{12}, $–(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-SO_2R_{12}, $–(CH_2)_m$-SO_2-OR_{12}, $–(CH_2)_m$-$SO_2N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$CON(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$P(O)(OR_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$P(O)(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$B(OH)_2$, $–(CH_2)_m$-$B(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-O-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{13}$, $–(CH_2)_m$-NR_{12}-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{13}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)$-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)O$-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)NR_{12}$-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{13}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)$-NR_{12}-SO_2R_{13}, $–(CH_2)_m$-SO_2NR_{12}-$C(O)R_{13}$, $–(CH_2)_m$-$S(O)(NR_{12})$-R_{13}, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, арил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S.

[602] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой оксо, $=NR_{11}$, галоген, –CN, $–NO_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-OR_{12}, $–(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-SO_2R_{12}, $–(CH_2)_m$-SO_2-OR_{12}, $–(CH_2)_m$-$SO_2N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$CON(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$P(O)(OR_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$P(O)(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$B(OH)_2$, $–(CH_2)_m$-$B(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-O-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{13}$, $–(CH_2)_m$-NR_{12}-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{13}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)$-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)O$-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)NR_{12}$-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{13}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)$-NR_{12}-SO_2R_{13}, $–(CH_2)_m$-SO_2NR_{12}-$C(O)R_{13}$, $–(CH_2)_m$-$S(O)(NR_{12})$-R_{13}, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, арил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, причем указанный C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, арил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси.

[603] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой оксо, $=NR_{11}$, галоген, –CN или $–NO_2$.

[604] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой оксо.

[605] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой $=NR_{11}$.

[606] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой F, Cl, Br или I. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой F, Cl или Br. В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой F. В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой Cl. В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой Br. В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой I.

[607] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –CN.

[608] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой NO_2.

[609] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, причем указанный C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси необязательно замещен одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси.

[610] В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил.

[611] В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой C_1-C_6 алкил (например, линейный или разветвленный).

[612] В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой этил. В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой пропил. В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой н-пропил. В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой изопропил. В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой бутил. В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой н-бутил. В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой изобутил. В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой втор-бутил. В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой трет-бутил. В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой пентил. В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой гексил.

[613] В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси.

[614] В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой C_2-C_6 алкенил.

[615] В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой C_2 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой C_3 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой C_4 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой C_5 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой C_6 алкенил.

[616] В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси.

[617] В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой C_2-C_6 алкинил.

[618] В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой C_2 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой C_3 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой C_4 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой C_5 алкинил. В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой C_6 алкинил.

[619] В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой C_2-C_6 алкинил, необязательно замещенный одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6

алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси.

[620] В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси.

[621] В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой C_1-C_6 галогеналкил.

[622] В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой галогенметил. В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой галогенэтил. В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой галогенпропил. В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой галогенбутил. В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой галогенпентил. В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой галогенгексил.

[623] В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой CH_2F. В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой CHF_2. В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой CF_3.

[624] В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой C_1-C_6 галогеналкил, необязательно замещенный одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси.

[625] В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой C_1-C_6 алкокси.

[626] В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой метокси. В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой этокси. В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой пропокси. В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой бутокси. В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой пентокси. В некоторых вариантах реализации один **R9** представляет собой гексокси.

[627] В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой C_1-C_6 алкокси, необязательно замещенный одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой $–(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-OR_{12}, $–(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-SO_2R_{12}, $–(CH_2)_m$-SO_2-OR_{12}, $–(CH_2)_m$-$SO_2N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$CON(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$P(O)(OR_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$P(O)(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$B(OH)_2$, $–(CH_2)_m$-$B(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-O-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{13}$, $–(CH_2)_m$-NR_{12}-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{13}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)$-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)O$-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{12}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)NR_{12}$-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{13}$, $–(CH_2)_m$-$C(O)$-NR_{12}-SO_2R_{13}, $–(CH_2)_m$-SO_2NR_{12}-$C(O)R_{13}$ или $–(CH_2)_m$-$S(O)(NR_{12})$-R_{13}.

[628] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –

$(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$ или –$(CH_2)_m$-OR_{12}.

[629] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$(CH_2)_m$-OR_{12}.

[630] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –CH_2-$N(R_{12})_2$.

[631] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, –$(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$, –$(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$ или –$(CH_2)_m$-$CON(R_{12})_2$.

[632] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$(CH_2)_m$-$C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$(CH_2)_m$-$C(O)N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$(CH_2)_m$-$CON(R_{12})_2$.

[633] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой -$C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –CH_2-$C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –CH_2CH_2-$C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2$-$C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2$-$C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-$C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-$C(O)R_{12}$.

[634] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –CH_2-$C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –CH_2CH_2-$C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2$-$C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2$-$C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-$C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-$C(O)OR_{12}$.

[635] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –

$(CH_2)_m$-$CON(R_{12})_2$.

[636] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой -$C(O)N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –CH_2-$C(O)N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –CH_2CH_2-$C(O)N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2$-$C(O)N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2$-$C(O)N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –CH_2-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-$C(O)N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-$C(O)N(R_{12})_2$.

[637] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$(CH_2)_m$-SO_2R_{12}, –$(CH_2)_m$-SO_2-OR_{12} или –$(CH_2)_m$-$SO_2N(R_{12})_2$.

[638] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$(CH_2)_m$-SO_2R_{12}. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$(CH_2)_m$-SO_2-OR_{12}. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$(CH_2)_m$-$SO_2N(R_{12})_2$.

[639] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой -SO_2R_{12}. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –CH_2-SO_2R_{12}. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –CH_2CH_2-SO_2R_{12}. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2$-SO_2R_{12}. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2$-SO_2R_{12}. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-SO_2R_{12}. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-SO_2R_{12}.

[640] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой -SO_2-OR_{12}. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –CH_2-SO_2-OR_{12}. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –CH_2CH_2-SO_2-OR_{12}. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2$-SO_2-OR_{12}. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2$-SO_2-OR_{12}. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-SO_2-OR_{12}. В

некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-SO_2R_{12}.

[641] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой -$SO_2N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –CH_2-$SO_2N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –CH_2CH_2-$SO_2N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2$-$SO_2N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2$-$SO_2N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –CH_2- $CH_2CH_2CH_2CH_2$-$SO_2N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-$SO_2N(R_{12})_2$.

[642] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$(CH_2)_m$-$P(O)(OR_{12})_2$ или –$(CH_2)_m$-$P(O)(R_{12})_2$.

[643] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$(CH_2)_m$-$P(O)(OR_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$(CH_2)_m$-$P(O)(R_{12})_2$.

[644] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой -$P(O)(OR_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –CH_2-$P(O)(OR_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –CH_2CH_2-$P(O)(OR_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2$-$P(O)(OR_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2$-$P(O)(OR_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –CH_2-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-$P(O)(OR_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-$P(O)(OR_{12})_2$.

[645] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой -$P(O)(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –CH_2-$P(O)(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –CH_2CH_2-$P(O)(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2$-$P(O)(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2$-$P(O)(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –CH_2- $CH_2CH_2CH_2CH_2$-$P(O)(R_{12})_2$.

В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-$P(O)(R_{12})_2$.

[646] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$(CH_2)_m$-$B(OH)_2$ или –$(CH_2)_m$-$B(R_{12})_2$.

[647] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$(CH_2)_m$-$B(OH)_2$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$(CH_2)_m$-$B(R_{12})_2$.

[648] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой -$B(OH)_2$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –CH_2-$B(OH)_2$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –CH_2CH_2-$B(OH)_2$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2$-$B(OH)_2$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2$-$B(OH)_2$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –CH_2- $CH_2CH_2CH_2CH_2$--$B(OH)_2$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-$B(OH)_2$.

[649] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой -$B(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –CH_2-$B(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –CH_2CH_2-$B(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2$-$B(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2$-$B(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –CH_2- $CH_2CH_2CH_2CH_2$-$B(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$.

[650] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$(CH_2)_m$-O-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{13}$, –$(CH_2)_m$-NR_{12}-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{13}$, –$(CH_2)_m$-C(O)-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{13}$, –$(CH_2)_m$-C(O)O-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{13}$, –$(CH_2)_m$-C(O)NR_{12}-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{13}$, –$(CH_2)_m$-C(O)-NR_{12}-SO_2R_{13}, –$(CH_2)_m$-SO_2NR_{12}-C(O)R_{13} или –$(CH_2)_m$-S(O)(NR_{12})-R_{13}.

[651] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$(CH_2)_m$-O-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{13}$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой –$(CH_2)_m$-NR_{12}-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{13}$. В некоторых вариантах реализации по

меньшей мере один **R9** представляет собой $–(CH_2)_m$-C(O)-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{13}$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой $–(CH_2)_m$-C(O)O-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{13}$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой $–(CH_2)_m$-C(O)NR_{12}-$(CH_2CH_2$-$O)_rR_{13}$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой $–(CH_2)_m$-C(O)-NR_{12}-SO_2R_{13}. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой $–(CH_2)_m$-SO_2NR_{12}-C(O)R_{13}. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой $–(CH_2)_m$-S(O)(NR_{12})-R_{13}.

[652] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой -C(O)NR_{12}-R_{13}. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой -C(O)NR_{12}-CH_2CH_2-OR_{13}. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой -C(O)NR_{12}-$(CH_2CH_2$-$O)_2R_{13}$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой -C(O)NR_{12}-$(CH_2CH_2$-$O)_3R_{13}$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой -C(O)NR_{12}-$(CH_2CH_2$-$O)_4R_{13}$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой -C(O)NR_{12}-$(CH_2CH_2$-$O)_5R_{13}$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой -C(O)NR_{12}-$(CH_2CH_2$-$O)_6R_{13}$.

[653] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой -C(O)R_{12}-R_{13}. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой -C(O)R_{12}-CH_2CH_2-OR_{13}. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой -C(O)R_{12}-$(CH_2CH_2$-$O)_2R_{13}$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой -C(O)R_{12}-$(CH_2CH_2$-$O)_3R_{13}$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой -C(O)R_{12}-$(CH_2CH_2$-$O)_4R_{13}$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой -C(O)R_{12}-$(CH_2CH_2$-$O)_5R_{13}$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой -C(O)R_{12}-$(CH_2CH_2$-$O)_6R_{13}$.

[654] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, арил или 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, причем указанный C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, арил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси.

[655] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил, причем указанный C_3-C_{10} циклоалкил необязательно замещен одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой арил, причем указанный арил необязательно замещен одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, причем указанный 5-6-членный гетероарил необязательно замещен одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси.

[656] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R10** представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил.

[657] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R10** представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси.

[658] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой моноциклический C_3-C_{10} циклоалкил. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой моноциклический C_3-C_{10} циклоалкил, необязательно замещенный одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой полициклический C_3-C_{10} циклоалкил. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой полициклический C_3-C_{10} циклоалкил, необязательно замещенный одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси.

[659] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой C_5-C_6

циклоалкил. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой C_5-C_6 циклоалкил, необязательно замещенный одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси.

[660] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил или циклодецил. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил или циклодецил, причем указанный циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил или циклодецил необязательно замещен одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси.

[661] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[662] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, замещенный одним заместителем, выбранным из оксо, галогена, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила или C_1-C_6 алкокси.

[663] В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой 5-6-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[664] В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой 5-6-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси.

[665] В некоторых вариантах реализации **R9** представляет собой 5-6-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, замещенный одним оксо, галогеном, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_1-C_6 галогеналкилом или C_1-C_6 алкокси.

[666] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, замещенный двумя заместителями, выбранными из из оксо, галогена, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила или C_1-C_6 алкокси.

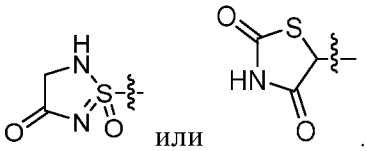
[667] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, замещенный тремя заместителями, выбранными из из оксо, галогена, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила или C_1-C_6 алкокси.

[668] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, замещенный четырьмя заместителями, выбранными из из оксо, галогена, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила или C_1-C_6 алкокси.

[669] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой гетероцикл, содержащий три гетероатома, выбранных из N и S, необязательно замещенный одним или более оксо-заместителями.

[670] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой 4-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или более оксо-заместителями. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой 5-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или более оксо-заместителями. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой 6-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или более оксо-заместителями. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой 7-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или более оксо-заместителями. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой 8-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или более оксо-заместителями. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой 9-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или более оксо-заместителями. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой 10-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или более оксо-заместителями.

[671] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой

 или .

[672] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из оксо, галогена, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила или C_1-C_6 алкокси.

[673] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий один гетероатом, выбранный из N, O и S. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий один гетероатом, выбранный из O, N и S, причем указанный гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из оксо, галогена, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила или C_1-C_6 алкокси.

[674] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий два гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий два гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из оксо, галогена, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила или C_1-C_6 алкокси.

[675] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий три гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий три гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из оксо, галогена, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила или C_1-C_6 алкокси.

[676] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой 5-6-

членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из оксо, галогена, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила или C_1-C_6 алкокси.

[677] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, причем указанный 5-членный гетероарил необязательно замещен одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси.

[678] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий один гетероатом, выбранный из N, O и S, необязательно замещенный одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий два гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий три гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий четыре гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси.

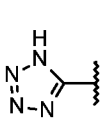
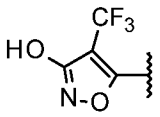
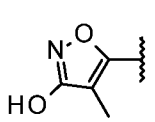
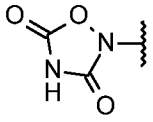
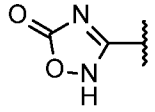
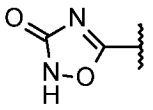
[679] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенный одним оксо, галогеном, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6

алкинилом, C_1-C_6 галогеналкилом или C_1-C_6 алкокси.

[680] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенный двумя заместителями, выбранными из оксо, галогена, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила или C_1-C_6 алкокси.

[681] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенный тремя заместителями, выбранными из оксо, галогена, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила или C_1-C_6 алкокси.

[682] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой


,

,

,

,

или

.

[683] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси.

[684] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий один гетероатом, выбранный из N, O и S, необязательно замещенный одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий два гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий три гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий четыре гетероатома,

выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси.

[685] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенный одним оксо, галогеном, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_1-C_6 галогеналкилом или C_1-C_6 алкокси.

[686] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенный двумя заместителями, выбранными из оксо, галогена, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила или C_1-C_6 алкокси.

[687] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенный тремя заместителями, выбранными из оксо, галогена, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила или C_1-C_6 алкокси.

[688] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R9** представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, замещенный четырьмя заместителями, выбранными из оксо, галогена, –CN, –OH, $–NH_2$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила или C_1-C_6 алкокси.

[689] В некоторых вариантах реализации два **R9** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3-C_{10} циклоалкил или 3-15-членный насыщенный или частично насыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[690] В некоторых вариантах реализации два **R9** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3-C_{10} циклоалкил или 3-15-членный насыщенный или частично насыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, $–NH_2$, =NH, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси.

[691] В некоторых вариантах реализации два **R9** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3-C_{10} циклоалкил.

[692] В некоторых вариантах реализации два **R9** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил,

циклооктил, циклононил или циклодецил.

[693] В некоторых вариантах реализации два **R9** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3-C_{10} циклоалкил, необязательно замещенный одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, $–NH_2$, =NH, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси.

[694] В некоторых вариантах реализации два **R9** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_5-C_6 циклоалкил.

[695] В некоторых вариантах реализации два **R9** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_5-C_6 циклоалкил, причем указанный циклоалкил необязательно замещен одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, $–NH_2$, =NH, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси.

[696] В некоторых вариантах реализации два **R9** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3-C_{10} циклоалкил, замещенный одним оксо, галогеном, –CN, –OH, $–NH_2$, =NH, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_1-C_6 галогеналкилом или C_1-C_6 алкокси.

[697] В некоторых вариантах реализации два **R9** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3-C_{10} циклоалкил, замещенный двумя заместителями, выбранными из оксо, галогена, –CN, –OH, $–NH_2$, =NH, $–NO_2$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила или C_1-C_6 алкокси.

[698] В некоторых вариантах реализации два **R9** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3-C_{10} циклоалкил, замещенный тремя заместителями, выбранными из оксо, галогена, –CN, –OH, $–NH_2$, =NH, $–NO_2$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила или C_1-C_6 алкокси.

[699] В некоторых вариантах реализации два **R9** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3-C_{10} циклоалкил, замещенный четырьмя заместителями, выбранными из оксо, галогена, –CN, –OH, $–NH_2$, =NH, $–NO_2$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила или C_1-C_6 алкокси.

[700] В некоторых вариантах реализации два **R9** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил или циклодецил, причем указанный циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил или циклодецил необязательно замещен четырьмя заместителями, выбранными из оксо, галогена, –CN, –OH,

–NH_2, =NH, –NO_2, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила или C_1-C_6 алкокси.

[701] В некоторых вариантах реализации два **R9** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3-C_{10} циклоалкил, причем указанный циклоалкил необязательно замещен одним или более оксо-заместителями или =NH.

[702] В некоторых вариантах реализации два **R9** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-15-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[703] В некоторых вариантах реализации два **R9** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, –NH_2, =NH, –NO_2, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси.

[704] В некоторых вариантах реализации два **R9** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-15-членный насыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, –NH_2, =NH, –NO_2, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси. В некоторых вариантах реализации два **R9** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-15-членный частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, –NH_2, =NH, –NO_2, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси.

[705] В некоторых вариантах реализации два **R9** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий один гетероатом, выбранный из O, N и S, необязательно замещенный одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, –NH_2, =NH, –NO_2, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси. В некоторых вариантах реализации два **R9** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий два гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, –NH_2, =NH, –NO_2, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси. В некоторых вариантах реализации два **R9** вместе с атомами, к которым они

присоединены, образуют гетероцикл, содержащий три гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, $–NH_2$, =NH, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси. В некоторых вариантах реализации два **R9** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий четыре гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, $–NH_2$, =NH, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси.

[706] В некоторых вариантах реализации два **R9** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, замещенный одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, $–NH_2$, =NH, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси.

[707] В некоторых вариантах реализации два **R9** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[708] В некоторых вариантах реализации два **R9** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, $–NH_2$, =NH, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси.

[709] В некоторых вариантах реализации два **R9** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более оксо-заместителями или =NH.

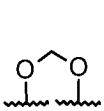
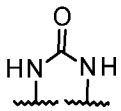
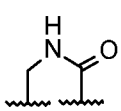
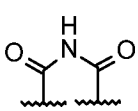
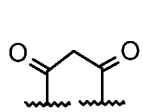
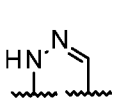
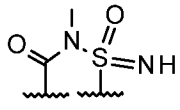
[710] В некоторых вариантах реализации два **R9** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

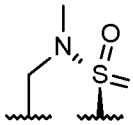
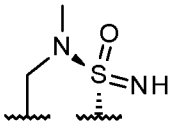
[711] В некоторых вариантах реализации два **R9** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более оксо-заместителями или =NH. В некоторых

вариантах реализации два **R9** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более оксо-заместителями. В некоторых вариантах реализации два **R9** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более =NH.

[712] В некоторых вариантах реализации два **R9** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[713] В некоторых вариантах реализации два **R9** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более оксо-заместителями или =NH. В некоторых вариантах реализации два **R9** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более оксо-заместителями. В некоторых вариантах реализации два **R9** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, причем указанный гетероцикл необязательно замещен одним или более =NH.

[714] В некоторых вариантах реализации два **R9** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют  ,  ,  ,  ,  ,  ,  или  , где «〰» означает точку, в которой два **R9** присоединены к различным атомам кольца A.

[715] В некоторых вариантах реализации два **R9** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют  или  , где «〰» означает точку, в

которой два $\mathbf{R_9}$ присоединены к различным атомам кольца A.

[716] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой оксо, галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_n$-OR_{12}, $–(CH_2)_n$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_n$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_n$-$C(O)N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n$-SO_2R_{12}, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил, причем указанный циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещен C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси.

[717] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой оксо, галоген или –CN.

[718] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой оксо.

[719] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой F, Cl, Br или I. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой F, Cl или Br. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой F. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой Cl. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой Br. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой I.

[720] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой –CN.

[721] В некоторых вариантах реализации меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси.

[722] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой C_1-C_6 алкил.

[723] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой этил. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой пропил. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой н-пропил. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой изопропил. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой бутил. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой н-бутил. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой изобутил. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет

собой н-втор-бутил. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой н-трет-бутил. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой пентил. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой гексил.

[724] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой C_2-C_6 алкенил.

[725] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой C_2 алкенил. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой C_3 алкенил. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой C_4 алкенил. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой C_5 алкенил. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой C_6 алкенил.

[726] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой C_2-C_6 алкинил.

[727] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой C_2 алкинил. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой C_3 алкинил. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой C_4 алкинил. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой C_5 алкинил. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой C_6 алкинил.

[728] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси.

[729] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой C_1-C_6 галогеналкил.

[730] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой C_1-C_6 галогеналкил. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой галогенметил. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой галогенэтил. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой галогенпропил. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой галогенбутил. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой галогенпентил. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой галогенгексил.

[731] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R_{10}** представляет собой C_1-C_6 алкокси.

[732] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R_{10}** представляет собой C_1-C_6 алкокси. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R_{10}** представляет собой метокси. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R_{10}** представляет собой этокси. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R_{10}** представляет собой пропокси. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R_{10}** представляет собой бутокси. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R_{10}** представляет собой пентокси. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R_{10}** представляет собой гексокси.

[733] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R_{10}** представляет собой –$(CH_2)_n$-OR_{12}, –$(CH_2)_n$-$N(R_{12})_2$, –$(CH_2)_n$-$C(O)R_{12}$, –$(CH_2)_n$-$C(O)OR_{12}$, –$(CH_2)_n$-$C(O)N(R_{12})_2$, –$(CH_2)_n$-SO_2R_{12}.

[734] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R_{10}** представляет собой –$(CH_2)_n$-OR_{12}.

[735] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R_{10}** представляет собой -OR_{12}. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R_{10}** представляет собой –CH_2-OR_{12}. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R_{10}** представляет собой –CH_2CH_2-OR_{12}. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R_{10}** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2$-OR_{12}. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R_{10}** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2$-OR_{12}. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R_{10}** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-OR_{12}. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R_{10}** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-OR_{12}.

[736] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R_{10}** представляет собой –$(CH_2)_n$-$N(R_{12})_2$.

[737] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R_{10}** представляет собой -$N(R_{12})$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R_{10}** представляет собой –CH_2-$N(R_{12})$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R_{10}** представляет собой –CH_2CH_2-$N(R_{12})$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R_{10}** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2$-$N(R_{12})$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R_{10}** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2$-$N(R_{12})$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R_{10}** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-$N(R_{12})$. В

некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-$N(R_{12})$.

[738] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой –$(CH_2)_n$-$C(O)R_{12}$.

[739] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой -$C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой –CH_2-$C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой –CH_2CH_2-$C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой –$CH_2CH_2CH_2$-$C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2$-$C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-$C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-$C(O)R_{12}$.

[740] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой –$(CH_2)_n$-$C(O)OR_{12}$.

[741] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой -$C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой –CH_2-$C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой –CH_2CH_2-$C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой –$CH_2CH_2CH_2$-$C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2$-$C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-$C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-$C(O)OR_{12}$.

[742] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой –$(CH_2)_n$-$C(O)N(R_{12})_2$.

[743] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой -$C(O)N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой –CH_2-$C(O)N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой –CH_2CH_2-$C(O)N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой –$CH_2CH_2CH_2$-$C(O)N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2$-$C(O)N(R_{12})_2$. В

некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R10** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(O)N(R_{12})$_2$. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R10** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(O)N(R_{12})$_2$.

[744] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R10** представляет собой –(CH_2)$_n$-SO_2R_{12}.

[745] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R10** представляет собой -SO_2R_{12}. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R10** представляет собой –CH_2-SO_2R_{12}. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R10** представляет собой –CH_2CH_2-SO_2R_{12}. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R10** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2$-SO_2R_{12}. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R10** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2$-SO_2R_{12}. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R10** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-SO_2R_{12}. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R10** представляет собой –$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-SO_2R_{12}.

[746] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R10** представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил.

[747] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R10** представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил, причем указанный C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещен C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси.

[748] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R10** представляет собой C3-C10 циклоалкил. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R10** представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси.

[749] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R10** представляет собой моноциклический C_3-C_{10} циклоалкил. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R10** представляет собой моноциклический C_3-C_{10} циклоалкил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R10** представляет собой полициклический C_3-C_{10} циклоалкил. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R10** представляет собой полициклический C_3-C_{10} циклоалкил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом,

C_1-C_6 галогеналкилом, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси.

[750] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой C_5-C_6 циклоалкил. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой C_5-C_6 циклоалкил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси.

[751] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил или циклодецил. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил или циклодецил, причем указанный циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил или циклодецил необязательно замещен C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси.

[752] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой конденсированный полициклический C_3-C_{10} циклоалкил. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой конденсированный полициклический C_3-C_{10} циклоалкил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой мостиковый полициклический C_3-C_{10} циклоалкил. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой мостиковый полициклический C_3-C_{10} циклоалкил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой C_3-C_{10} спироциклоалкил. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой C_3-C_{10} спироциклоалкил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси.

[753] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилом. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенилом. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкинилом. В

некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R10** представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил, необязательно замещенный C_1-C_6 галогеналкилом. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R10** представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкокси-заместителем. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R10** представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил, необязательно замещенный C_1-C_6 галогеналкокси-заместителем.

[754] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R10** представляет собой гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R10** представляет собой гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси.

[755] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R10** представляет собой моноциклический гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R10** представляет собой моноциклический гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R10** представляет собой полициклический гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R10** представляет собой полициклический гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси.

[756] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R10** представляет собой 3-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R10** представляет собой 4-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R10** представляет собой 5-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6

галогеналкокси. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой 6-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой 7-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой 8-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенныфй C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой 9-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой 10-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси.

[757] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой 5-6-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой 5-6-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси.

[758] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой гетероцикл, содержащий один, два или три гетероатома, выбранных из N и O.

[759] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилом. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенилом. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O,

N и S, необязательно замещенный C_2-C_6 алкинилом. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный C_1-C_6 галогеналкилом. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный C_1-C_6 алкокси-заместителем. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный C_1-C_6 галогеналкокси-заместителем.

[760] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой арил. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой арил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси.

[761] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой C_6 арил (например, фенил). В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой C_6 арил (например, фенил), необязательно замещенный C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси.

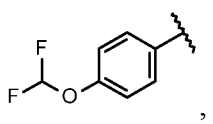
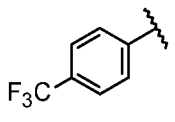
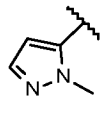
[762] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой арил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилом. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой арил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенилом. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой арил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкинилом. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой арил, необязательно замещенный C_1-C_6 галогеналкилом. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой арил, необязательно замещенный C_1-C_6 алкокси-заместителем. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой арил, необязательно замещенный C_1-C_6 галогеналкокси-заместителем.

[763] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один $\mathbf{R_{10}}$ представляет собой гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси.

[764] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R10** представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R10** представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси.

[765] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R10** представляет собой гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилом. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R10** представляет собой гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный C_2-C_6 алкенилом. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R10** представляет собой гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный C_2-C_6 алкинилом. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R10** представляет собой гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный C_1-C_6 галогеналкилом. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R10** представляет собой гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный C_1-C_6 алкокси-заместителем. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R10** представляет собой гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный C_1-C_6 галогеналкокси-заместителем.

[766] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один **R10** представляет собой


, 
или 
.

[767] В некоторых вариантах реализации два **R10** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_6-C_{10} арил или гетероарил. В некоторых вариантах реализации два **R10** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_{6-10} арил или гетероарил, причем указанный арил и гетероарил необязательно замещен одним или более оксо, $=NR_{12}$, галогенами, –CN, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_n$-OR_{12}, $–(CH_2)_n$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_n$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_n$-$C(O)N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n$-SO_2R_{12}.

[768] В некоторых вариантах реализации два **R10** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил. В некоторых вариантах реализации два **R10** вместе с атомами,

к которым они присоединены, образуют арил, причем указанный арил необязательно замещен одним или более оксо, $=NR_{12}$, галогенами, $–CN$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_n$-OR_{12}, $–(CH_2)_n$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_n$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_n$-$C(O)N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n$-SO_2R_{12}.

[769] В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_6 арил (например, фенил). В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_6 арил (например, фенил), причем указанный арил необязательно замещен одним или более оксо, $=NR_{12}$, галогенами, $–CN$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_n$-OR_{12}, $–(CH_2)_n$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_n$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_n$-$C(O)N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n$-SO_2R_{12}.

[770] В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил, причем указанный арил замещен одним оксо, $=NR_{12}$, галогеном, $–CN$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_n$-OR_{12}, $–(CH_2)_n$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_n$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_n$-$C(O)N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n$-SO_2R_{12}.

[771] В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил, причем указанный арил замещен двумя заместителями, выбранными из оксо, $=NR_{12}$, галогена, $–CN$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_n$-OR_{12}, $–(CH_2)_n$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_n$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_n$-$C(O)N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n$-SO_2R_{12}.

[772] В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил, причем указанный арил замещен тремя заместителями, выбранными из оксо, $=NR_{12}$, галогена, $–CN$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_n$-OR_{12}, $–(CH_2)_n$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_n$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_n$-$C(O)N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n$-SO_2R_{12}.

[773] В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил, причем указанный арил замещен четырьмя заместителями, выбранными из оксо, $=NR_{12}$, галогена, $–CN$, $–NO_2$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_n$-OR_{12}, $–(CH_2)_n$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_n$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_n$-$C(O)N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n$-SO_2R_{12}.

[774] В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они

присоединены, образуют арил, необязательно замещенный одним или более оксо, $=NR_{12}$, галогенами, –CN или $–NO_2$.

[775] В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил, необязательно замещенный одним или более оксо-заместителями.

[776] В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил, необязательно замещенный одной или более группами $=NR_{12}$.

[777] В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил, необязательно замещенный одним или более галогенами. В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил, необязательно замещенный одним или более F. В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил, необязательно замещенный одним или более Cl. В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил, необязательно замещенный одним или более Br. В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил, необязательно замещенный одним или более I.

[778] В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил, причем указанный арил необязательно замещен одной ил иболее группами –CN.

[779] В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил, необязательно замещенный одной или более группами $–NO_2$.

[780] В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил, необязательно замещенный одним или более C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_1-C_6 алкокси.

[781] В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил, необязательно замещенный одним или более C_1-C_6 алкилами.

[782] В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил, необязательно замещенный одним или более C_2-C_6 алкенилами.

[783] В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил, необязательно замещенный одним или более C_2-C_6 алкинилами.

[784] В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил, необязательно замещенный одним или более C_1-C_6 галогеналкилами.

[785] В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил, необязательно замещенный одним или более C_1-C_6 алкокси-заместителями.

[786] В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил, необязательно замещенный одним или более $-(CH_2)_n$-OR_{12}, $-(CH_2)_n$-$N(R_{12})_2$, $-(CH_2)_n$-$C(O)R_{12}$, $-(CH_2)_n$-$C(O)OR_{12}$, $-(CH_2)_n$-$C(O)N(R_{12})_2$, $-(CH_2)_n$-SO_2R_{12}.

[787] В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил, необязательно замещенный одной или более группами $-(CH_2)_n$-OR_{12}. В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил, необязательно замещенный одной или более группами -OR_{12}.

[788] В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил, необязательно замещенный одной или более группами $-(CH_2)_n$-$N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил, необязательно замещенный одной или более группами -$N(R_{12})_2$.

[789] В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил, необязательно замещенный одной или более группами $-(CH_2)_n$-$C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил, необязательно замещенный одной или более группами -$C(O)R_{12}$.

[790] В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил, необязательно замещенный одной или более группами $-(CH_2)_n$-$C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил, необязательно замещенный одной или более группами -$C(O)OR_{12}$.

[791] В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил, необязательно замещенный одной или более группами $-(CH_2)_n$-$C(O)N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил, необязательно замещенный одной или более группами -

$C(O)N(R_{12})_2$.

[792] В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил, необязательно замещенный одной или более группами $-(CH_2)_n-SO_2R_{12}$. В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют арил, необязательно замещенный одной или более группами $-SO_2R_{12}$.

[793] В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одним или более оксо, $=NR_{12}$, галогенами, $-CN$, $-NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_1-C_6 алкокси, $-(CH_2)_n-OR_{12}$, $-(CH_2)_n-N(R_{12})_2$, $-(CH_2)_n-C(O)R_{12}$, $-(CH_2)_n-C(O)OR_{12}$, $-(CH_2)_n-C(O)N(R_{12})_2$, $-(CH_2)_n-SO_2R_{12}$.

[794] В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одним или более оксо, $=NR_{12}$, галогенами, $-CN$, $-NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_1-C_6 алкокси, $-(CH_2)_n-OR_{12}$, $-(CH_2)_n-N(R_{12})_2$, $-(CH_2)_n-C(O)R_{12}$, $-(CH_2)_n-C(O)OR_{12}$, $-(CH_2)_n-C(O)N(R_{12})_2$, $-(CH_2)_n-SO_2R_{12}$.

[795] В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одним или более оксо, $=NR_{12}$, галогенами, $-CN$, $-NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_1-C_6 алкокси, $-(CH_2)_n-OR_{12}$, $-(CH_2)_n-N(R_{12})_2$, $-(CH_2)_n-C(O)R_{12}$, $-(CH_2)_n-C(O)OR_{12}$, $-(CH_2)_n-C(O)N(R_{12})_2$, $-(CH_2)_n-SO_2R_{12}$.

[796] В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, замещенный одним оксо, $=NR_{12}$, галогеном, $-CN$, $-NO_2$, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_1-C_6 алкокси, $-(CH_2)_n-OR_{12}$, $-(CH_2)_n-N(R_{12})_2$, $-(CH_2)_n-C(O)R_{12}$, $-(CH_2)_n-C(O)OR_{12}$, $-(CH_2)_n-C(O)N(R_{12})_2$, $-(CH_2)_n-SO_2R_{12}$.

[797] В некоторых вариантах реализации два **R_{10}** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, замещенный двумя заместителями, выбранными из оксо, $=NR_{12}$, галогена, –CN, $–NO_2$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_n$-OR_{12}, $–(CH_2)_n$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_n$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_n$-$C(O)N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n$-SO_2R_{12}.

[798] В некоторых вариантах реализации два **R_{10}** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, замещенный тремя заместителями, выбранными из оксо, $=NR_{12}$, галогена, –CN, $–NO_2$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_n$-OR_{12}, $–(CH_2)_n$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_n$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_n$-$C(O)N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n$-SO_2R_{12}.

[799] В некоторых вариантах реализации два **R_{10}** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, замещенный четырьмя заместителями, выбранными из оксо, $=NR_{12}$, галогена, –CN, $–NO_2$, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_n$-OR_{12}, $–(CH_2)_n$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n$-$C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_n$-$C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_n$-$C(O)N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n$-SO_2R_{12}.

[800] В некоторых вариантах реализации два **R_{10}** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одним или более оксо, $=NR_{12}$, галогенами, –CN или $–NO_2$.

[801] В некоторых вариантах реализации два **R_{10}** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одним или более оксо-заместителями.

[802] В некоторых вариантах реализации два **R_{10}** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одной или более группами $=NR_{12}$.

[803] В некоторых вариантах реализации два **R_{10}** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одним или более галогенами. В некоторых вариантах реализации два **R_{10}** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одним или более F.

[804] В некоторых вариантах реализации два **R_{10}** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одним или более Cl. В некоторых вариантах реализации два **R_{10}**

вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одним или более Br. В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одним или более I.

[805] В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одной или более группами –CN.

[806] В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одной или более группами $–NO_2$.

[807] В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одним или более C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_1-C_6 алкокси.

[808] В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одним или более C_1-C_6 алкилами.

[809] В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одним или более C_2-C_6 алкенилами.

[810] В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одним или более C_2-C_6 алкинилами.

[811] В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одним или более C_1-C_6 галогеналкилами.

[812] В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одним или более C_1-C_6 алкокси-заместителями.

[813] В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S,

необязательно замещенный одним или более $–(CH_2)_n-OR_{12}$, $–(CH_2)_n-N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n-C(O)R_{12}$, $–(CH_2)_n-C(O)OR_{12}$, $–(CH_2)_n-C(O)N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_n-SO_2R_{12}$.

[814] В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одной или более группами $–(CH_2)_n-OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одной или более группами $-OR_{12}$.

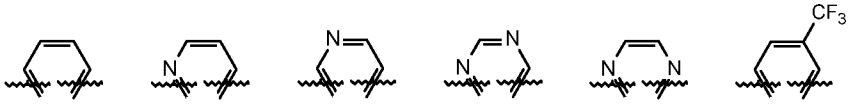
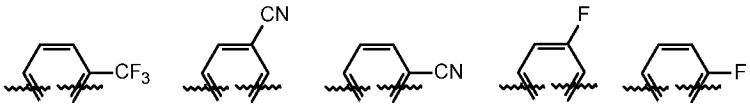
[815] В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одной или более группами $–(CH_2)_n-N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одной или более группами $-N(R_{12})_2$.

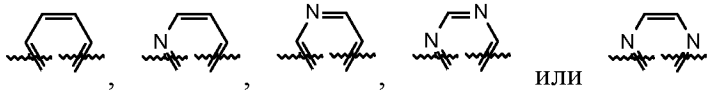
[816] В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одной или более группами $–(CH_2)_n-C(O)R_{12}$. В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одной или более группами $-C(O)R_{12}$.

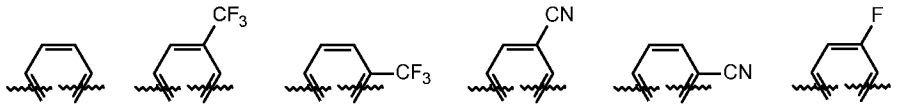
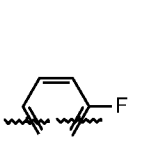
[817] В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одной или более группами $–(CH_2)_n-C(O)OR_{12}$. В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одной или более группами $-C(O)OR_{12}$.

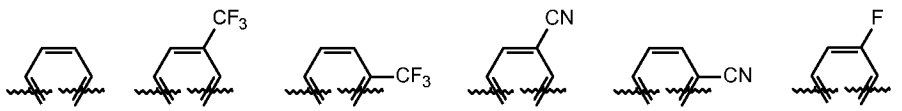
[818] В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одной или более группами $–(CH_2)_n-C(O)N(R_{12})_2$. В некоторых вариантах реализации два $\mathbf{R_{10}}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одной или более группами $-C(O)N(R_{12})_2$.

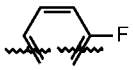
[819] В некоторых вариантах реализации два **R10** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одной или более группами $-(CH_2)_n$-SO_2R_{12}. В некоторых вариантах реализации два **R10** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, необязательно замещенный одной или более группами -SO_2R_{12}.

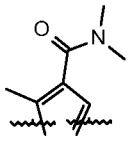
[820] В некоторых вариантах реализации два **R10** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют  ,  , где « 〰 » означает точку, в которой два **R10** присоединены к кольцевым атомам гетероцикла, образованного группами **R1** и **R2**.

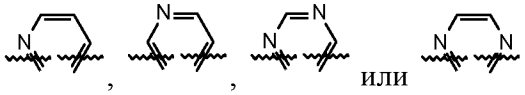
[821] В некоторых вариантах реализации два **R10** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют  , где « 〰 » означает точку, в которой два **R10** присоединены к кольцевым атомам гетероцикла, образованного группами **R1** и **R2**.

[822] В некоторых вариантах реализации два **R10** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют  ,  , где « 〰 » означает точку, в которой два **R10** присоединены к кольцевым атомам гетероцикла, образованного группами **R1** и **R2**.

[823] В некоторых вариантах реализации два **R10** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют  ,


, где « 〰 » означает точку, в которой два **R10** присоединены к кольцевым атомам гетероцикла, образованного группами **R1** и **R2**.

[824] В некоторых вариантах реализации два **R10** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют  ,где « 〰 » означает точку, в которой два **R10** присоединены к кольцевым атомам гетероцикла, образованного группами **R1** и **R2**.

[825] В некоторых вариантах реализации два **R10** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют  , где « 〰 » означает точку, в которой два **R10** присоединены к кольцевым атомам гетероцикла, образованного группами **R1** и **R2**.

[826] В некоторых вариантах реализации **R11** представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил.

[827] В некоторых вариантах реализации **R11** представляет собой H.

[828] В некоторых вариантах реализации **R11** представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил.

[829] В некоторых вариантах реализации **R11** представляет собой C_1-C_6 алкил.

[830] В некоторых вариантах реализации **R11** представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации **R11** представляет собой этил. В некоторых вариантах реализации **R11** представляет собой пропил. В некоторых вариантах реализации **R11** представляет собой н-пропил. В некоторых вариантах реализации **R11** представляет собой изопропил. В некоторых вариантах реализации **R11** представляет собой бутил. В некоторых вариантах реализации **R11** представляет собой н-бутил. В некоторых вариантах реализации **R11** представляет собой изобутил. В некоторых вариантах реализации **R11** представляет собой втор-бутил. В некоторых вариантах реализации **R11** представляет собой трет-бутил. В некоторых вариантах реализации **R11** представляет собой пентил. В некоторых вариантах реализации **R11** представляет собой гексил.

[831] В некоторых вариантах реализации **R11** представляет собой C_2-C_6 алкенил.

[832] В некоторых вариантах реализации **R11** представляет собой C_2-C_6 алкинил.

[833] В некоторых вариантах реализации каждый **R12** и **R13** в каждом случае независимо

представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $-(CH_2)_q$-O-C(O)-$(CH_2)_r$-R_{14}, $-(CH_2)_q$-NH-C(O)-$(CH_2)_r$-R_{14}, $-(CH_2)_q$-O-C(O)-$(CH_2)_r$-OR_{14}, $-(CH_2)_q$-NH-C(O)-$(CH_2)_r$-OR_{14}, $-(CH_2)_q$-O-$(CH_2)_r$-R_{14}, $-(CH_2)_q$-NH-$(CH_2)_r$-R_{14}, $-(CH_2)_q$-O-$(CH_2)_r$-OR_{14}, $-(CH_2)_q$-NH-$(CH_2)_r$-OR_{14}, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, арил или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S.

[834] В некоторых вариантах реализации каждый **R_{12}** и **R_{13}** в каждом случае независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $-(CH_2)_q$-O-C(O)-$(CH_2)_r$-R_{14}, $-(CH_2)_q$-NH-C(O)-$(CH_2)_r$-R_{14}, $-(CH_2)_q$-O-C(O)-$(CH_2)_r$-OR_{14}, $-(CH_2)_q$-NH-C(O)-$(CH_2)_r$-OR_{14}, $-(CH_2)_q$-O-$(CH_2)_r$-R_{14}, $-(CH_2)_q$-NH-$(CH_2)_r$-R_{14}, $-(CH_2)_q$-O-$(CH_2)_r$-OR_{14}, $-(CH_2)_q$-NH-$(CH_2)_r$-OR_{14}, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, арил или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S.

[835] В некоторых вариантах каждый **R_{12}** и **R_{13}** в каждом случае независимо представляет собой H.

[836] В некоторых вариантах реализации **R_{12}** представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $-(CH_2)_q$-O-C(O)-$(CH_2)_r$-R_{14}, $-(CH_2)_q$-NH-C(O)-$(CH_2)_r$-R_{14}, $-(CH_2)_q$-O-C(O)-$(CH_2)_r$-OR_{14}, $-(CH_2)_q$-NH-C(O)-$(CH_2)_r$-OR_{14}, $-(CH_2)_q$-O-$(CH_2)_r$-R_{14}, $-(CH_2)_q$-NH-$(CH_2)_r$-R_{14}, $-(CH_2)_q$-O-$(CH_2)_r$-OR_{14}, $-(CH_2)_q$-NH-$(CH_2)_r$-OR_{14}, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, арил или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S.

[837] В некоторых вариантах реализации **R_{12}** представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $-(CH_2)_q$-O-C(O)-$(CH_2)_r$-R_{14}, $-(CH_2)_q$-NH-C(O)-$(CH_2)_r$-R_{14}, $-(CH_2)_q$-O-C(O)-$(CH_2)_r$-OR_{14}, $-(CH_2)_q$-NH-C(O)-$(CH_2)_r$-OR_{14}, $-(CH_2)_q$-O-$(CH_2)_r$-R_{14}, $-(CH_2)_q$-NH-$(CH_2)_r$-R_{14}, $-(CH_2)_q$-O-$(CH_2)_r$-OR_{14}, $-(CH_2)_q$-NH-$(CH_2)_r$-OR_{14}, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, арил или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S.

[838] В некоторых вариантах реализации **R_{12}** представляет собой H.

[839] В некоторых вариантах реализации **R_{12}** представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси.

[840] В некоторых вариантах реализации **R_{12}** представляет собой C_1-C_6 алкил.

[841] В некоторых вариантах реализации **R_{12}** представляет собой метил. В некоторых

вариантах реализации **R12** представляет собой этил. В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой пропил. В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой н-пропил. В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой изопропил. В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой бутил. В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой н-бутил. В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой изобутил. В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой втор-бутил. В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой трет-бутил. В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой пентил. В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой гексил.

[842] В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой C_2-C_6 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой C_2-C_6 алкинил.

[843] В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси.

[844] В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой C_1-C_6 галогеналкил. В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой галогенметил. В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой галогенэтил. В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой галогенпропил. В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой галогенбутил. В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой галогенпентил. В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой галогенгексил.

[845] В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой C_1-C_6 алкокси. В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой C_1-C_6 алкокси. В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой метокси. В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой этокси. В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой пропокси. В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой бутокси. В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой пентокси. В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой гексокси.

[846] В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой $-(CH_2)_q$-O-C(O)-$(CH_2)_r$-R_{14}, $-(CH_2)_q$-NH-C(O)-$(CH_2)_r$-R_{14}, $-(CH_2)_q$-O-C(O)-$(CH_2)_r$-OR_{14}, $-(CH_2)_q$-NH-C(O)-$(CH_2)_r$-OR_{14}, $-(CH_2)_q$-O-$(CH_2)_r$-R_{14}, $-(CH_2)_q$-NH-$(CH_2)_r$-R_{14}, $-(CH_2)_q$-O-$(CH_2)_r$-OR_{14} или $-(CH_2)_q$-NH-$(CH_2)_r$-OR_{14}.

[847] В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой $-(CH_2)_q$-O-C(O)-$(CH_2)_r$-R_{14}. В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой -O-C(O)-$(CH_2)_r$-R_{14}. В некоторых

вариантах реализации **R12** представляет собой $-(CH_2)_q$-O-C(O)-R_{14}.

[848] В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой $-(CH_2)_q$-NH-C(O)-$(CH_2)_r$-R_{14}. В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой -NH-C(O)-$(CH_2)_r$-R_{14}. В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой $-(CH_2)_q$-NH-C(O)-R_{14}.

[849] В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой $-(CH_2)_q$-O-C(O)-$(CH_2)_r$-OR_{14}. В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой -O-C(O)-$(CH_2)_r$-R_{14}. В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой $-(CH_2)_q$-O-C(O)-R_{14}.

[850] В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой $-(CH_2)_q$-NH-C(O)-$(CH_2)_r$-OR_{14}. В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой -NH-$(CH_2)_r$-R_{14}. В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой $-(CH_2)_q$-NH-R_{14}.

[851] В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой $-(CH_2)_q$-O-$(CH_2)_r$-R_{14}. В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой –O-$(CH_2)_r$-R_{14}. В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой $-(CH_2)_q$-O-R_{14}.

[852] В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой $-(CH_2)_q$-NH-$(CH_2)_r$-R_{14}. В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой –NH-$(CH_2)_r$-R_{14}. В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой $-(CH_2)_q$-NH-R_{14}.

[853] В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой $-(CH_2)_q$-O-$(CH_2)_r$-OR_{14}. В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой –O-$(CH_2)_r$-OR_{14}. В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой $-(CH_2)_q$-O-OR_{14}.

[854] В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой $-(CH_2)_q$-NH-$(CH_2)_r$-OR_{14}. В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой –NH-$(CH_2)_r$-OR_{14}. В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой $-(CH_2)_q$-NH-OR_{14}.

[855] В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, арил или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S.

[856] В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил или гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[857] В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил.

[858] В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой C_5-C_6 циклоалкил.

[859] В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил или циклодецил.

[860] В некоторых вариантах реализации **R12** представляет собой конденсированный

полициклический C_3-C_{10} циклоалкил. В некоторых вариантах реализации **R_{12}** представляет собой мостиковый полициклический C_3-C_{10} циклоалкил. В некоторых вариантах реализации **R_{12}** представляет собой C_3-C_{10} спироциклоалкил.

[861] В некоторых вариантах реализации **R_{12}** представляет собой гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[862] В некоторых вариантах реализации **R_{12}** представляет собой гетероцикл, содержащий один гетероатом, выбранный из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R_{12}** представляет собой гетероцикл, содержащий один гетероатом, который представляет собой N. В некоторых вариантах реализации **R_{12}** представляет собой гетероцикл, содержащий два гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R_{12}** представляет собой гетероцикл, содержащий три гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R_{12}** представляет собой гетероцикл, содержащий четыре гетероатома, выбранных из O, N и S.

[863] В некоторых вариантах реализации **R_{12}** представляет собой 5-6-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[864] В некоторых вариантах реализации **R_{12}** представляет собой моноциклический гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R_{12}** представляет собой полициклический гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[865] В некоторых вариантах реализации **R_{12}** представляет собой конденсированный полициклический гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R_{12}** представляет собой мостиковый полициклический гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R_{12}** представляет собой спирогетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[866] В некоторых вариантах реализации **R_{12}** представляет собой арил. В некоторых вариантах реализации **R_{12}** представляет собой C_6 арил (например, фенил).

[867] В некоторых вариантах реализации **R_{12}** представляет собой гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[868] В некоторых вариантах реализации **R_{12}** представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[869] В некоторых вариантах реализации **R_{12}** представляет собой гетероарил, содержащий один гетероатом, выбранный из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R_{12}** представляет собой гетероарил, содержащий два гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R_{12}** представляет собой гетероарил, содержащий три гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R_{12}** представляет собой гетероарил, содержащий четыре гетероатома, выбранных из O, N и S.

[870] В некоторых вариантах реализации **R_{13}** представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $-(CH_2)_q$-O-C(O)-$(CH_2)_r$-R_{14}, $-(CH_2)_q$-NH-C(O)-$(CH_2)_r$-R_{14}, $-(CH_2)_q$-O-C(O)-$(CH_2)_r$-OR_{14}, $-(CH_2)_q$-NH-C(O)-$(CH_2)_r$-OR_{14}, $-(CH_2)_q$-O-$(CH_2)_r$-R_{14}, $-(CH_2)_q$-NH-$(CH_2)_r$-R_{14}, $-(CH_2)_q$-O-$(CH_2)_r$-OR_{14}, $-(CH_2)_q$-NH-$(CH_2)_r$-OR_{14}, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, арил или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S.

[871] В некоторых вариантах реализации **R_{13}** представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $-(CH_2)_q$-O-C(O)-$(CH_2)_r$-R_{14}, $-(CH_2)_q$-NH-C(O)-$(CH_2)_r$-R_{14}, $-(CH_2)_q$-O-C(O)-$(CH_2)_r$-OR_{14}, $-(CH_2)_q$-NH-C(O)-$(CH_2)_r$-OR_{14}, $-(CH_2)_q$-O-$(CH_2)_r$-R_{14}, $-(CH_2)_q$-NH-$(CH_2)_r$-R_{14}, $-(CH_2)_q$-O-$(CH_2)_r$-OR_{14}, $-(CH_2)_q$-NH-$(CH_2)_r$-OR_{14}, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, арил или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S.

[872] В некоторых вариантах реализации **R_{13}** представляет собой H.

[873] В некоторых вариантах реализации **R_{13}** представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси.

[874] В некоторых вариантах реализации **R_{13}** представляет собой C_1-C_6 алкил.

[875] В некоторых вариантах реализации **R_{13}** представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации **R_{13}** представляет собой этил. В некоторых вариантах реализации **R_{13}** представляет собой пропил. В некоторых вариантах реализации **R_{13}** представляет собой н-пропил. В некоторых вариантах реализации **R_{13}** представляет собой изопропил. В некоторых вариантах реализации **R_{13}** представляет собой бутил. В некоторых вариантах реализации **R_{13}** представляет собой н-бутил. В некоторых вариантах реализации **R_{13}** представляет собой изобутил. В некоторых вариантах реализации **R_{13}** представляет собой втор-бутил. В некоторых вариантах реализации **R_{13}** представляет собой трет-бутил. В некоторых вариантах реализации **R_{13}** представляет собой пентил. В некоторых вариантах реализации **R_{13}** представляет собой гексил.

[876] В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой C_2-C_6 алкенил. В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой C_2-C_6 алкинил.

[877] В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси.

[878] В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой C_1-C_6 галогеналкил. В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой галогенметил. В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой галогенэтил. В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой галогенпропил. В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой галогенбутил. В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой галогенпентил. В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой галогенгексил.

[879] В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой C_1-C_6 алкокси. В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой C_1-C_6 алкокси. В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой метокси. В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой этокси. В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой пропокси. В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой бутокси. В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой пентокси. В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой гексокси.

[880] В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой $–(CH_2)_q$-O-C(O)-$(CH_2)_r$-R_{14}, $–(CH_2)_q$-NH-C(O)-$(CH_2)_r$-R_{14}, $–(CH_2)_q$-O-C(O)-$(CH_2)_r$-OR_{14}, $–(CH_2)_q$-NH-C(O)-$(CH_2)_r$-OR_{14}, $–(CH_2)_q$-O-$(CH_2)_r$-R_{14}, $–(CH_2)_q$-NH-$(CH_2)_r$-R_{14}, $–(CH_2)_q$-O-$(CH_2)_r$-OR_{14} или $–(CH_2)_q$-NH-$(CH_2)_r$-OR_{14}.

[881] В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой $–(CH_2)_q$-O-C(O)-$(CH_2)_r$-R_{14}. В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой -O-C(O)-$(CH_2)_r$-R_{14}. В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой $–(CH_2)_q$-O-C(O)-R_{14}.

[882] В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой $–(CH_2)_q$-NH-C(O)-$(CH_2)_r$-R_{14}. В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой -NH-C(O)-$(CH_2)_r$-R_{14}. В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой $–(CH_2)_q$-NH-C(O)-R_{14}.

[883] В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой $–(CH_2)_q$-O-C(O)-$(CH_2)_r$-OR_{14}. В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой -O-C(O)-$(CH_2)_r$-R_{14}. В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой $–(CH_2)_q$-O-C(O)-R_{14}.

[884] В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой $–(CH_2)_q$-NH-C(O)-$(CH_2)_r$-OR_{14}. В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой -NH-$(CH_2)_r$-R_{14}. В

некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой $-(CH_2)_q$-NH-R_{14}.

[885] В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой $-(CH_2)_q$-O-$(CH_2)_r$-R_{14}. В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой –O-$(CH_2)_r$-R_{14}. В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой $-(CH_2)_q$-O-R_{14}.

[886] В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой $-(CH_2)_q$-NH-$(CH_2)_r$-R_{14}. В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой –NH-$(CH_2)_r$-R_{14}. В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой $-(CH_2)_q$-NH-R_{14}.

[887] В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой $-(CH_2)_q$-O-$(CH_2)_r$-OR_{14}. В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой –O-$(CH_2)_r$-OR_{14}. В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой $-(CH_2)_q$-O-OR_{14}.

[888] В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой $-(CH_2)_q$-NH-$(CH_2)_r$-OR_{14}. В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой –NH-$(CH_2)_r$-OR_{14}. В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой $-(CH_2)_q$-NH-OR_{14}.

[889] В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, арил или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S.

[890] В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил или гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[891] В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой C3-C10 циклоалкил.

[892] В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой C_5-C_6 циклоалкил.

[893] В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил или циклодецил.

[894] В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой конденсированный полициклический C_3-C_{10} циклоалкил. В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой мостиковый полициклический C_3-C_{10} циклоалкил. В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой C_3-C_{10} спироциклоалкил.

[895] В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[896] В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[897] В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой гетероцикл, содержащий один гетероатом, выбранный из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R13**

представляет собой гетероцикл, содержащий один гетероатом, который представляет собой N. В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой гетероцикл, содержащий два гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой гетероцикл, содержащий три гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой гетероцикл, содержащий четыре гетероатома, выбранных из O, N и S.

[898] В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой 5-6-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[899] В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой моноциклический гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой полициклический гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[900] В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой конденсированный полициклический гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой мостиковый полициклический гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой спирогетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[901] В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой арил. В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой C_6 арил (например, фенил).

[902] В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[903] В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[904] В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой гетероарил, содержащий один гетероатом, выбранный из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой гетероарил, содержащий два гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой гетероарил, содержащий три гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах реализации **R13** представляет собой гетероарил, содержащий четыре гетероатома, выбранных из O, N и S.

[905] В некоторых вариантах реализации **кольцо A** представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил,

гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, арил или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S.

[906] В некоторых вариантах реализации **кольцо А** представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил или гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S.

[907] В некоторых вариантах реализации **кольцо А** представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил.

[908] В некоторых вариантах реализации **кольцо А** представляет собой C_5-C_6 циклоалкил. В некоторых вариантах реализации **кольцо А** представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил или циклодецил.

[909] В некоторых вариантах реализации **кольцо А** представляет собой конденсированный полициклический C_3-C_{10} циклоалкил. В некоторых вариантах реализации **кольцо А** представляет собой мостиковый полициклический C_3-C_{10} циклоалкил. В некоторых вариантах реализации **кольцо А** представляет собой C_3-C_{10} спироциклоалкил.

[910] В некоторых вариантах реализации **кольцо А** представляет собой гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S.

[911] В некоторых вариантах реализации **кольцо А** представляет собой моноциклический гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах реализации **кольцо А** представляет собой полициклический гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S.

[912] В некоторых вариантах реализации **кольцо А** представляет собой 5-6-членный гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S.

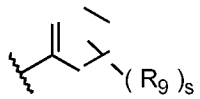
[913] В некоторых вариантах реализации **кольцо А** представляет собой гетероцикл, содержащий один гетероатом, выбранный из N, O и S. В некоторых вариантах реализации **кольцо А** представляет собой гетероцикл, содержащий два гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах реализации **кольцо А** представляет собой гетероцикл, содержащий три гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах реализации **кольцо А** представляет собой гетероцикл, содержащий четыре гетероатома, выбранных из N, O и S.

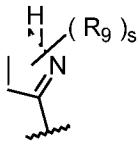
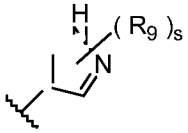
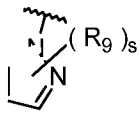
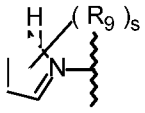
[914] В некоторых вариантах реализации **кольцо А** представляет собой арил. В некоторых вариантах реализации **кольцо А** представляет собой C_6 арил (например, фенил). В некоторых вариантах реализации **кольцо А** представляет собой фенил.

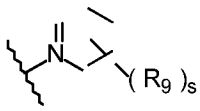
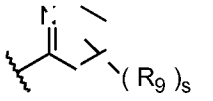
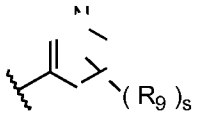
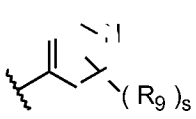
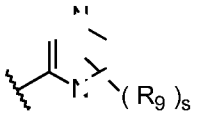
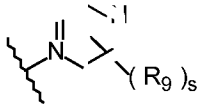
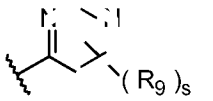
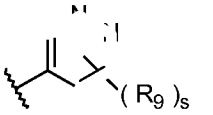
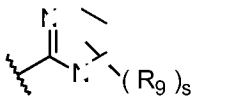
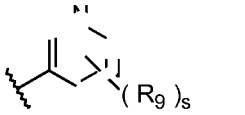
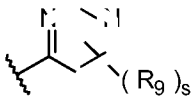
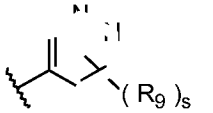
[915] В некоторых вариантах реализации **кольцо А** представляет собой гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S.

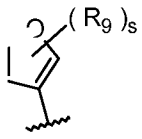
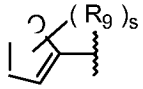
[916] В некоторых вариантах реализации **кольцо А** представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S.

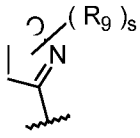
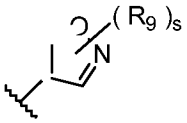
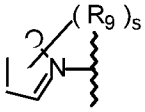
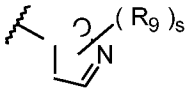
[917] В некоторых вариантах реализации **кольцо А** представляет собой гетероарил, содержащий один гетероатом, выбранный из N, O и S. В некоторых вариантах реализации **кольцо А** представляет собой гетероарил, содержащий два гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах реализации **кольцо А** представляет собой гетероарил, содержащий три гетероатома, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах реализации **кольцо А** представляет собой гетероарил, содержащий четыре гетероатома, выбранных из N, O и S.

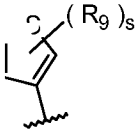
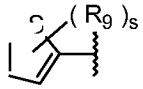
[918] В некоторых вариантах реализации **кольцо А** представляет собой  .

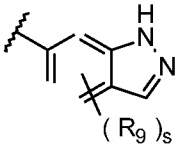
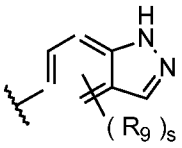
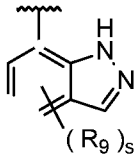
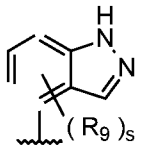
[919] В некоторых вариантах реализации **кольцо А** представляет собой  ,  ,  или  .

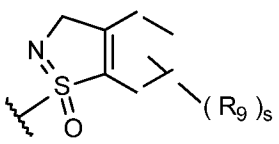
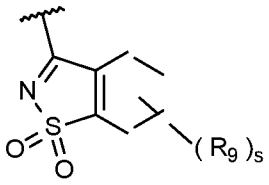
[920] В некоторых вариантах реализации **кольцо А** представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  или  .

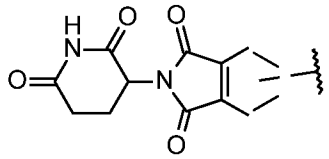
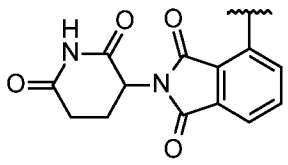
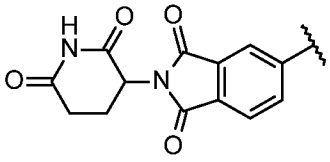
[921] В некоторых вариантах реализации **кольцо А** представляет собой  или  .

[922] В некоторых вариантах реализации **кольцо А** представляет собой  ,  ,  или  .

[923] В некоторых вариантах реализации **кольцо А** представляет собой  или  .

[924] В некоторых вариантах реализации **кольцо А** представляет собой  ,  ,  или  .

[925] В некоторых вариантах реализации **кольцо А** представляет собой  или  .

[926] В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_{14}}$ представляет собой  . В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_{14}}$ представляет собой  . В некоторых вариантах реализации $\mathbf{R_{14}}$ представляет собой  .

[927] В некоторых вариантах реализации каждый **n, m, q, r** или **s** в каждом случае независимо равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

[928] В некоторых вариантах реализации **n** равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6. В некоторых вариантах реализации **n** равен 0. В некоторых вариантах реализации **n** равен 1. В некоторых вариантах реализации **n** равен 2. В некоторых вариантах реализации **n** равен 3. В некоторых вариантах реализации **n** равен 4. В некоторых вариантах реализации **n** равен 5. В некоторых вариантах реализации **n** равен 6.

[929] В некоторых вариантах реализации **m** равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6. В некоторых вариантах реализации **m** равен 0. В некоторых вариантах реализации **m** равен 1. В некоторых вариантах реализации **m** равен 2. В некоторых вариантах реализации **m** равен 3. В некоторых вариантах реализации **m** равен 4. В некоторых вариантах реализации **m** равен 5. В некоторых вариантах реализации **m** равен 6.

[930] В некоторых вариантах реализации **q** равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6. В некоторых вариантах реализации **q** равен 0. В некоторых вариантах реализации **q** равен 1. В некоторых вариантах реализации **q** равен 2. В некоторых вариантах реализации **q** равен 3. В некоторых вариантах реализации **q** равен 4. В некоторых вариантах реализации **q** равен 5. В некоторых вариантах реализации **q** равен 6.

[931] В некоторых вариантах реализации **r** равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6. В некоторых вариантах реализации **r** равен 0. В некоторых вариантах реализации **r** равен 1. В некоторых вариантах реализации **r** равен 2. В некоторых вариантах реализации **r** равен 3. В некоторых вариантах реализации **r** равен 4. В некоторых вариантах реализации **r** равен 5. В некоторых вариантах

реализации **r** равен 6.

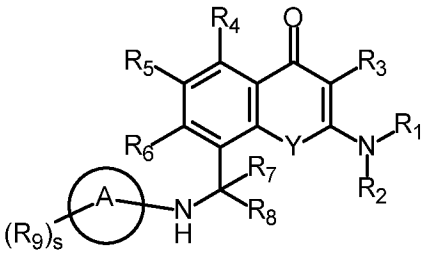
[932] В некоторых вариантах реализации **s** равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6. В некоторых вариантах реализации **s** равен 0. В некоторых вариантах реализации **s** равен 1. В некоторых вариантах реализации **s** равен 2. В некоторых вариантах реализации **s** равен 3. В некоторых вариантах реализации **s** равен 4. В некоторых вариантах реализации **s** равен 5. В некоторых вариантах реализации **s** равен 6.

[933] В некоторых вариантах реализации, если $\mathbf{R_1}$ и $\mathbf{R_2}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, причем если указанный гетероцикл представляет собой морфолин, и $\mathbf{R_5}$ представляет собой $-CH_3$, то либо (a) указанный морфолин является замещенным, либо (b) **кольцо A** не представляет собой фенил.

[934] В некоторых вариантах реализации, если $\mathbf{R_1}$ и $\mathbf{R_2}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, причем если указанный гетероцикл представляет собой морфолин, и $\mathbf{R_5}$ представляет собой $-CH_3$, то указанный морфолин является замещенным.

[935] В некоторых вариантах реализации, если $\mathbf{R_1}$ и $\mathbf{R_2}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, причем если указанный гетероцикл представляет собой морфолин, и $\mathbf{R_5}$ представляет собой $-CH_3$, то **кольцо A** не представляет собой фенил.

[936] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет формулу (II'):

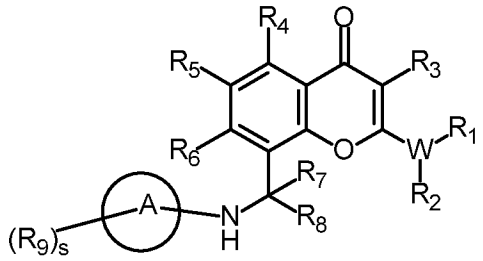


(II')

или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль, где **Y**, $\mathbf{R_1}$, $\mathbf{R_2}$, $\mathbf{R_3}$, $\mathbf{R_4}$, $\mathbf{R_5}$, $\mathbf{R_6}$, $\mathbf{R_7}$, $\mathbf{R_8}$, $\mathbf{R_9}$, **кольцо A** и **s** имеют значения, описанные в настоящем документе.

[937] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет формулу (II') или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

[938] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет формулу (IIa):

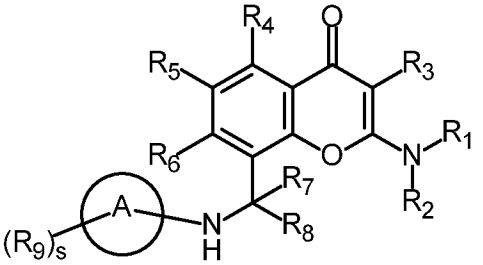


(IIa)

или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль, где **W**, **R1**, **R2**, **R3**, **R4**, **R5**, **R6**, **R7**, **R8**, **R9**, **кольцо A** и **s** имеют значения, описанные в настоящем документе.

[939] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет формулу (IIa) или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

[940] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет формулу (IIa'):

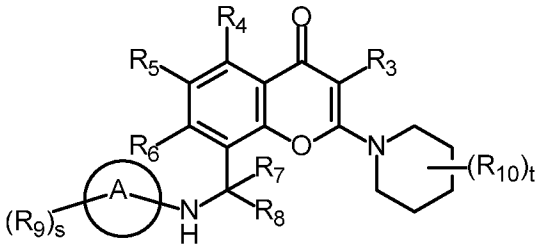


(IIa')

или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль, где **R1**, **R2**, **R3**, **R4**, **R5**, **R6**, **R7**, **R8**, **R9**, **кольцо A** и **s** имеют значения, описанные в настоящем документе.

[941] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет формулу (IIa') или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

[942] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет формулу (IIb):



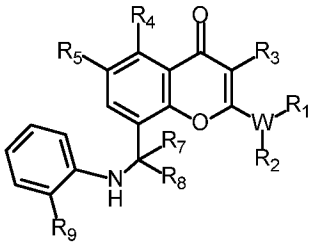
(IIb)

или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически

приемлемая соль, где **R3**, **R4**, **R5**, **R6**, **R7**, **R8**, **R9**, **кольцо A** и **s** имеют значения, описанные в настоящем документе, и **t** равен 1, 2, 3 или 4.

[943] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет формулу (IIb) или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

[944] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет формулу (IIc):

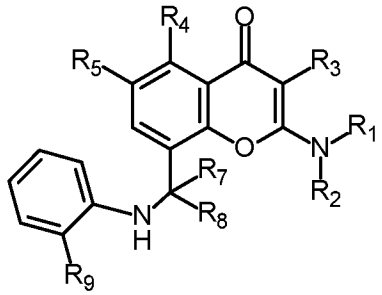


(IIc)

или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль, где **W**, **R1**, **R2**, **R3**, **R4**, **R5**, **R7**, **R8** и **R9** имеют значения, описанные в настоящем документе.

[945] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет формулу (IIc) или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

[946] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет формулу (IIc'):

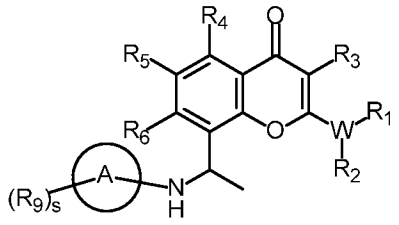


(IIc')

или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль, где **R1**, **R2**, **R3**, **R4**, **R5**, **R7**, **R8** и **R9** имеют значения, описанные в настоящем документе.

[947] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет формулу (IIc') или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

[948] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет формулу (IId):

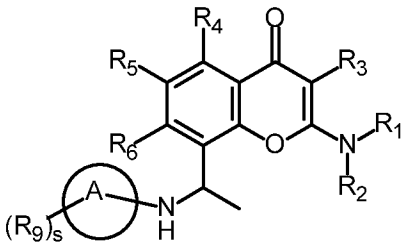


(IId)

или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль, где **W**, **R1**, **R2**, **R3**, **R4**, **R5**, **R6**, **R9**, **кольцо A** и **s** имеют значения, описанные в настоящем документе.

[949] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет формулу (IId) или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

[950] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет формулу (IId'):

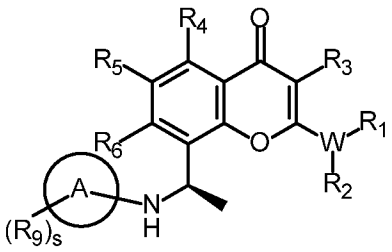


(IId')

или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль, где **R1**, **R2**, **R3**, **R4**, **R5**, **R6**, **R9**, **кольцо A** и **s** имеют значения, описанные в настоящем документе.

[951] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет формулу (IId') или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

[952] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет формулу (IId-1):



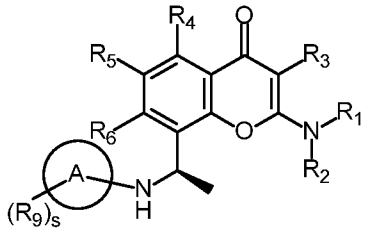
(IId-1)

или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль, где **W**, **R1**, **R2**, **R3**, **R4**, **R5**, **R6**, **R9**, **кольцо A** и **s** имеют значения, описанные в

настоящем документе.

[953] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет формулу (IId-1) или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

[954] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет формулу (IId'-1):

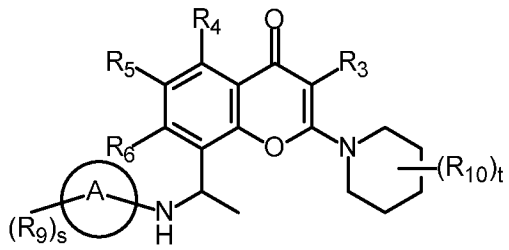


(IId'-1)

или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль, где **R_1**, **R_2**, **R_3**, **R_4**, **R_5**, **R_6**, **R_9**, **кольцо A** и **s** имеют значения, описанные в настоящем документе.

[955] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет формулу (IId'-1) или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

[956] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет формулу (IIe):

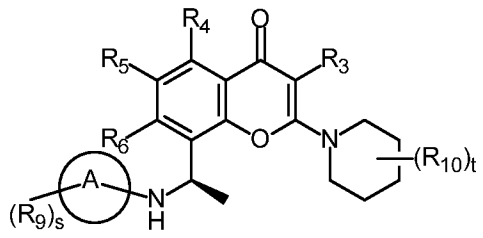


(IIe)

или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль, где **R_3**, **R_4**, **R_5**, **R_6**, **R_9**, **кольцо A** и **s** имеют значения, описанные в настоящем документе, и **t** равен 1, 2, 3 или 4.

[957] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет формулу (IIe) или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

[958] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет формулу (IIe-1):

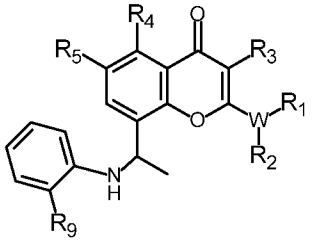


(IIe-1)

или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль, где **R3**, **R4**, **R5**, **R6**, **R9**, **кольцо A** и **s** имеют значения, описанные в настоящем документе, и **t** равен 1, 2, 3 или 4.

[959] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет формулу (IIe-1) или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

[960] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет формулу (IIf):

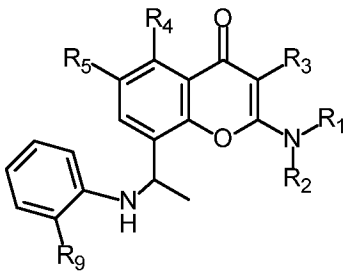


(IIf)

или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль, где **W**, **R1**, **R2**, **R3**, **R4**, **R5** и **R9** имеют значения, описанные в настоящем документе.

[961] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет формулу (IIf) или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

[962] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет формулу (IIf'):



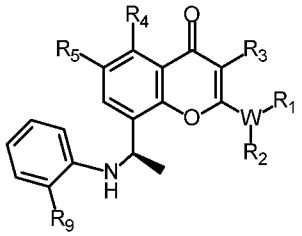
(IIf')

или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль, где **R1**, **R2**, **R3**, **R4**, **R5** и **R9** имеют значения, описанные в настоящем

документе.

[963] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет формулу (IIf') или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

[964] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет формулу (IIf-1):

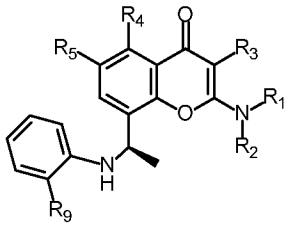


(IIf-1)

или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль, где **W**, $\mathbf{R_1}$, $\mathbf{R_2}$, $\mathbf{R_3}$, $\mathbf{R_4}$, $\mathbf{R_5}$ и $\mathbf{R_9}$ имеют значения, описанные в настоящем документе.

[965] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет формулу (IIf-1) или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

[966] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет формулу (IIf'-1):

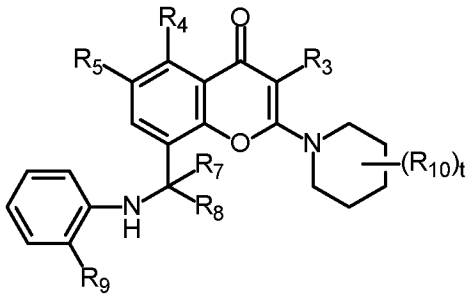


(IIf'-1)

или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль, где $\mathbf{R_1}$, $\mathbf{R_2}$, $\mathbf{R_3}$, $\mathbf{R_4}$, $\mathbf{R_5}$ и $\mathbf{R_9}$ имеют значения, описанные в настоящем документе.

[967] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет формулу (IIf'-1) или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

[968] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет формулу (IIg):

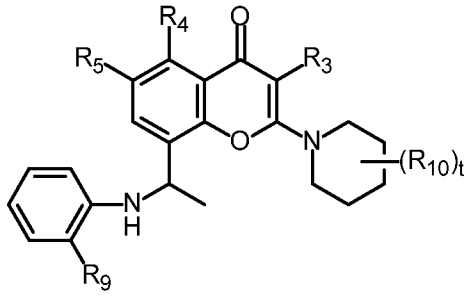


(IIg)

или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль, где **R3**, **R4**, **R5**, **R7**, **R8**, **R9** и **R10** имеют значения, описанные в настоящем документе, и **t** равен 1, 2, 3 или 4.

[969] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет формулу (IIg) или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

[970] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет формулу (IIh):

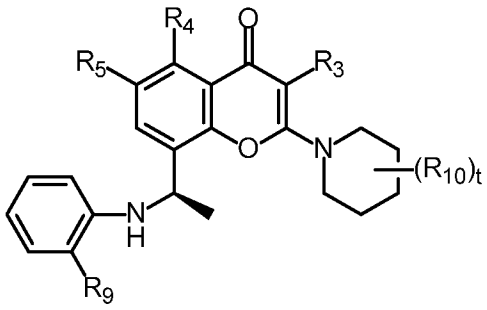


(IIh)

или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль, где **R3**, **R4**, **R5**, **R9** и **R10** имеют значения, описанные в настоящем документе, и **t** равен 1, 2, 3 или 4.

[971] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет формулу (IIh) или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

[972] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет формулу (IIh-1):



(IIh-1)

или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль, где **R3**, **R4**, **R5**, **R9** и **R10** имеют значения, описанные в настоящем документе, и **t** равен 1, 2, 3 или 4.

[973] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет формулу (IIh-1) или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

[974] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет формулу (IIa), (IIc), (IId) или (IIf), или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

[975] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет формулу (IIb), (IIe), (IIg) или (IIh), или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

[976] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение имеет формулу (IIc), (IIf), (IIg) или (IIh), или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

[977] В некоторых вариантах реализации соединение выбрано из соединений, описанных в таблице 1, и их пролекарств и фармацевтически приемлемых солей.

[978] В некоторых вариантах реализации соединение выбрано из соединений, описанных в таблице 1, и их фармацевтически приемлемых солей.

[979] В некоторых вариантах реализации соединение выбрано из пролекарств соединений, описанных в таблице 1, и их фармацевтически приемлемых солей.

[980] В некоторых вариантах реализации соединение выбрано из соединений, описанных в таблице 1.

Таблица 1

Название соединения
(2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)фенил)бороновая кислота
5-бороно-2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-8-(1-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)этил)-4Н-хромен-4-он
1-(8-(1-((2-карбоксифенил)амино)этил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-2-ил)-3-метилазетидин-3-карбоновая кислота
2-((1-(6-метил-4-оксо-2-(3-оксо-2,7-диазаспиро[4.5]декан-7-ил)-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)-5-(трифторметил)бензойная кислота
2-((1-(2-(3-карбамоил-3-метилазетидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(2-((S)-3-метоксипиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(6-метил-4-оксо-2-(1-оксо-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-ил)-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(2-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(2-(4-изобутил-4-метилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(2-(4-циано-4-метилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(6-метил-2-(2-(4-(метилсульфонил)фенил)морфолино)-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(2-(9-ацетил-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(2-(4-изобутирилпиперазин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
(S)-2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-3,6-диметил-4-оксо-4Н-хромен-8-

ил)этил)амино)бензойная кислота
(R)-2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-3,6-диметил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(2-(3-хлоразетидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(6-метил-4-оксо-2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(2-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(2-(4-этил-4-метилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(6-метил-4-оксо-2-(5-оксо-4,5-дигидро-3H-спиро[бензо[f][1,4]оксазепин-2,4'-пиперидин]-1'-ил)-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
6-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензо[d][1,3]диоксол-5-карбоновая кислота
N-((2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)фенил)сульфонил)ацетамид
2-((1-(2-(изоиндолин-2-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)-5-этилбензойная кислота
2-((1-(2-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(2-(3-фторазетидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(2-(3,3-диметилазетидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(2-(4-изопропил-4-метилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(6-метил-4-оксо-2-(2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-4H-хромен-8-

ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(2-(4-(метоксиметил)-4-метилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(6-метил-4-оксо-2-(4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(2-(6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
6-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)-3-фтор-2-метилбензойная кислота
2-((1-(6-метил-4-оксо-2-(9-окса-2-азаспиро[5.5]ундекан-2-ил)-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензолсульфоновая кислота
(S)-2-((1-(2-(изоиндолин-2-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)(метил)амино)бензойная кислота
5-циано-2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
5-бром-2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(2-(изобутиламино)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(2-(диметиламино)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(6-метил-2-(3-метилпиперидин-1-ил)-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(2-(3-этилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-8-(1-((5-фтор-2-нитрофенил)амино)этил)-6-метил-4Н-хромен-4-он
4-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он
2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-8-(1-((2-(2,2,2-трифтор-1-

гидроксиэтил)фенил)амино)этил)-4Н-хромен-4-он
2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-8-(1-((2-(2,2,2-трифторацетил)фенил)амино)этил)-4Н-хромен-4-он
2-((1-(6-метил-4-оксо-2-(2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
(S)-2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(6-метил-4-оксо-2-(3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(2-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(6-метил-4-оксо-2-(пиперазин-1-ил)-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(6-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(6-метил-4-оксо-2-(1-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(6-метил-4-оксо-2-(3-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(6-метил-4-оксо-2-(1-оксо-2,7-диазаспиро[4.5]декан-7-ил)-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(2-(этиламино)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(6-метил-4-оксо-2-(пирролидин-1-ил)-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)-4-фтор-5-метоксибензойная кислота
4-хлор-2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
3-хлор-2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)-4,5-диметилбензойная кислота
2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)-4,5-

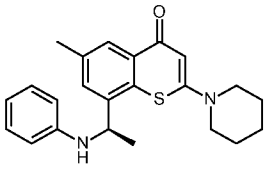
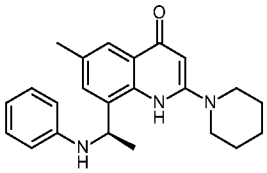
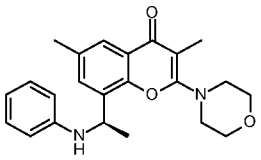
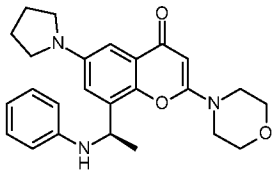
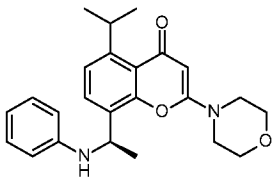
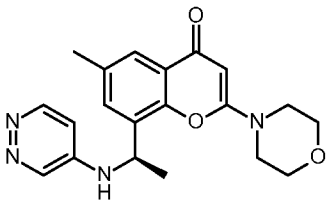
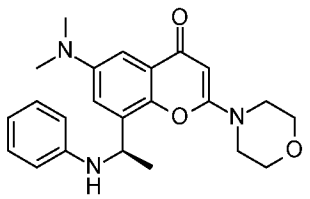
дифторбензойная кислота
2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)-4-фторбензойная кислота
2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)-5-метилбензойная кислота
2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)-5-фторбензойная кислота
2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)-5-метоксибензойная кислота
2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)-4,5-диметоксибензойная кислота
2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)-3-метилбензойная кислота
2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)-4-фтор-5-метилбензойная кислота
2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)-N-метоксибензамид
2-(((2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)метил)амино)бензойная кислота
8-(1-((2-(1Н-тетразол-5-ил)фенил)амино)этил)-2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4Н-хромен-4-он
2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензолсульфонамид
8-(1-((2,3-дигидро-1Н-инден-4-ил)амино)этил)-2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4Н-хромен-4-он
2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)-6-фторбензойная кислота
2-хлор-6-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(6-метил-4-оксо-2-(8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(2-(3-карбамоилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-

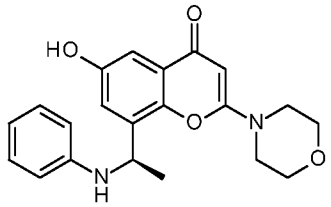
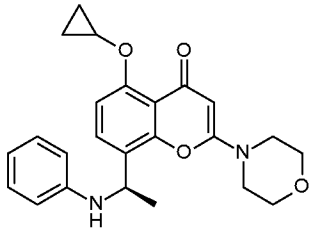
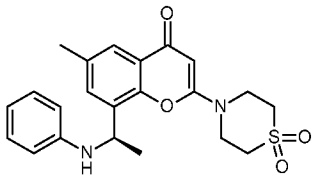
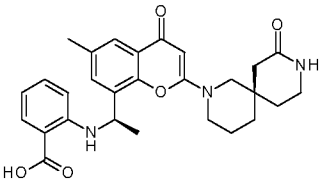
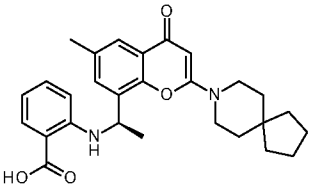
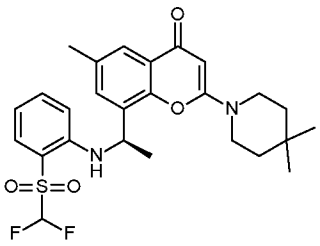
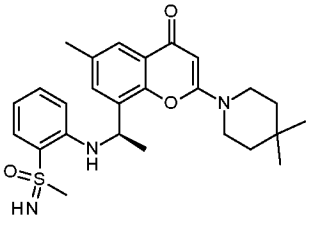
ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(6-метил-2-(4-метилпиперидин-1-ил)-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(6-метил-2-(4-(метилкарбамоил)пиперидин-1-ил)-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(6-метил-4-оксо-2-(пиперидин-1-ил)-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензамид
2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)-6-метилбензойная кислота
2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)-3-метоксибензойная кислота
2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)-4-метилбензойная кислота
5-хлор-2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
7-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)изоиндолин-1-он
2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензонитрил
метил-2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензоат
2-((1-(2-(4-метоксипиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(2-(4-цианопиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-3,6-диметил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
4-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)изоиндолин-1,3-дион
2-((1-(2-(азетидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-(2-метоксиэтокси)этил-(R)-2-((1-(6-метил-4-оксо-2-(пиперидин-1-ил)-4Н-хромен-8-ил)этил)амино)бензоат
2-((1-(2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-хромен-8-

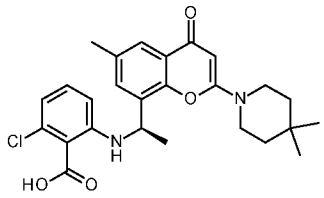
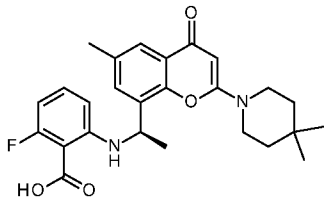
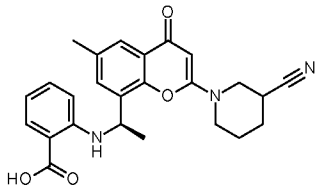
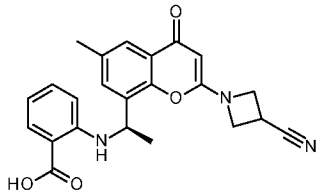
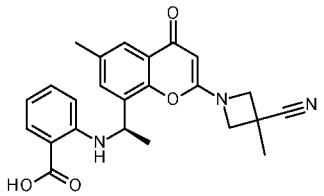
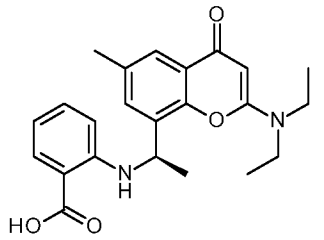
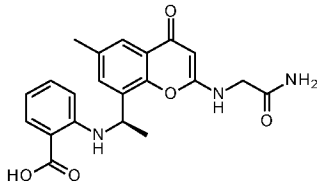
ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(6-метил-4-оксо-2-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
метил (R)-2-((1-(6-метил-4-оксо-2-(пиперидин-1-ил)-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензоат
2-((1-(6-метил-2-(3-метил-2-оксо-1-окса-3,8-диазаспиро[4.5]декан-8-ил)-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-((1-(6-метил-2-(2-метил-1-оксо-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-ил)-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
(R)-N-(2-(2-метоксиэтокси)этил)-2-((1-(6-метил-4-оксо-2-(пиперидин-1-ил)-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензамид
2-((1-(2-(4-хлорпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
(R)-2-((1-(2-(изоиндолин-2-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
(R)-2-((1-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
(R)-2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
(R)-2-((1-(6-метил-4-оксо-2-тиоморфолино-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
2-(((R)-1-(2-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
(R)-2-((1-(6-метил-4-оксо-2-(пиперидин-1-ил)-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
(R)-2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-8-(1-(фениламино)этил)-4H-хромен-4-он
2-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)-6-метил-8-((R)-1-(фениламино)этил)-4H-хромен-4-он
(R)-6-метил-8-(1-(фениламино)этил)-2-(пиперидин-1-ил)-4H-хромен-4-он
(R)-6-метил-8-(1-(фениламино)этил)-2-тиоморфолино-4H-хромен-4-он

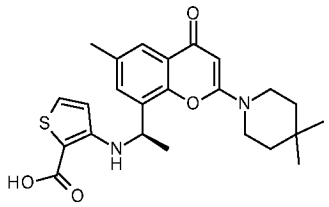
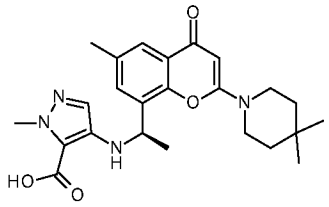
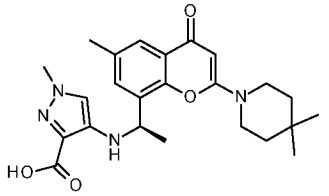
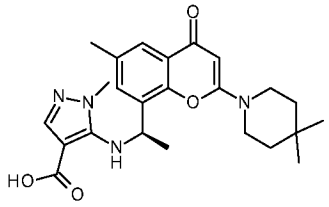
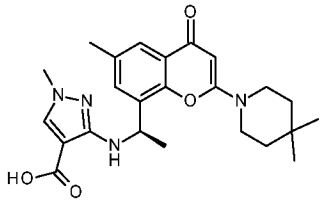
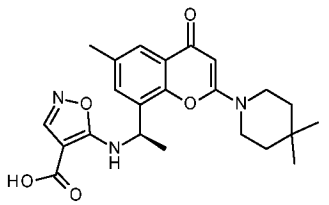
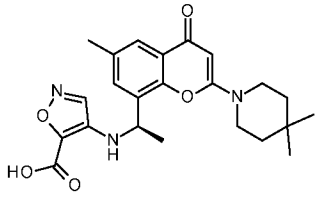
[981] В некоторых вариантах реализации соединение выбрано из соединений, описанных в таблице 2.

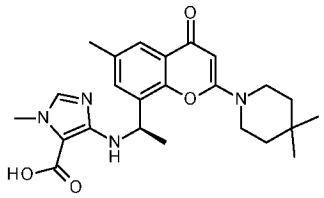
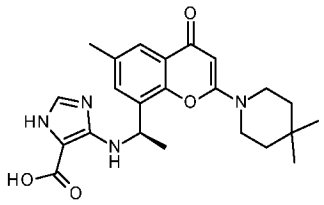
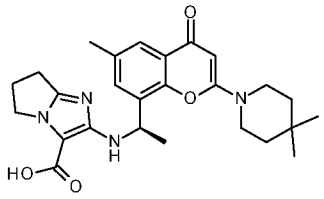
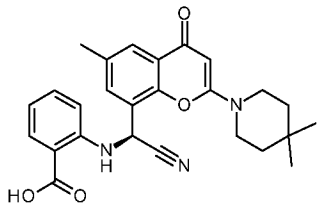
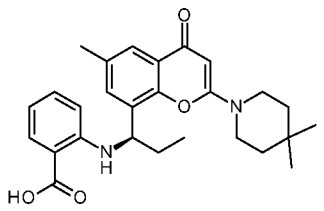
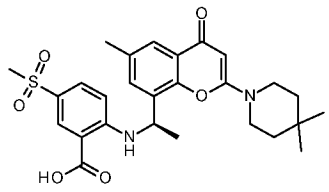
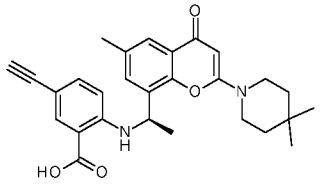
Таблица 2

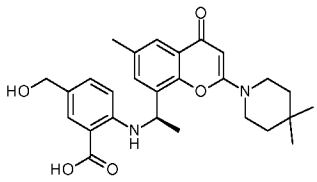
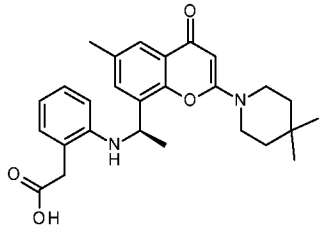
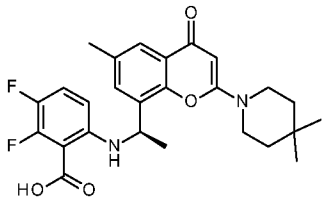
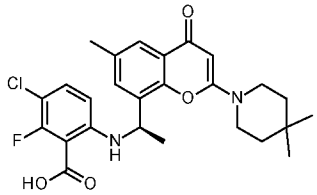
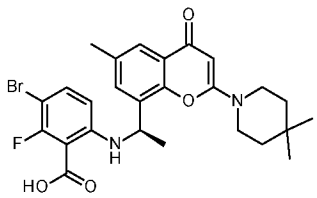
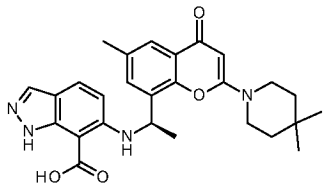
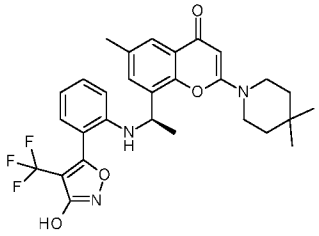
Структура соединения	Название соединения
	(R)-6-метил-8-(1-(фениламино)этил)-2-(пиперидин-1-ил)-4H-тиохромен-4-он
	(R)-6-метил-8-(1-(фениламино)этил)-2-(пиперидин-1-ил)хинолин-4(1H)-он
	(R)-3,6-диметил-2-морфолино-8-(1-(фениламино)этил)-4H-хромен-4-он
	(R)-2-морфолино-8-(1-(фениламино)этил)-6-(пирролидин-1-ил)-4H-хромен-4-он
	(R)-5-изопропил-2-морфолино-8-(1-(фениламино)этил)-4H-хромен-4-он
	(R)-6-метил-2-морфолино-8-(1-(пиридазин-4-иламино)этил)-4H-хромен-4-он
	(R)-6-(диметиламино)-2-морфолино-8-(1-(фениламино)этил)-4H-хромен-4-он

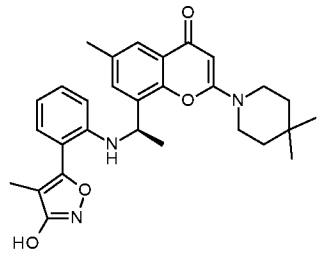
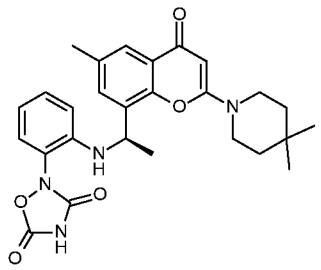
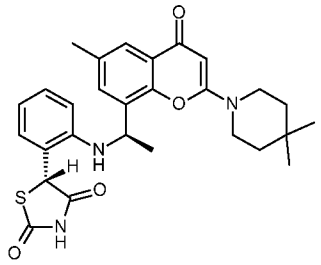
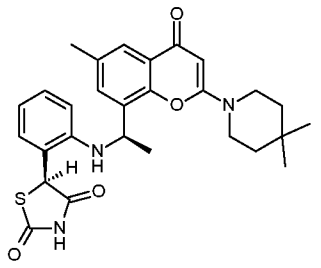
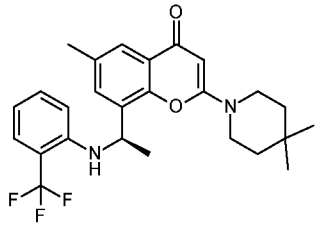
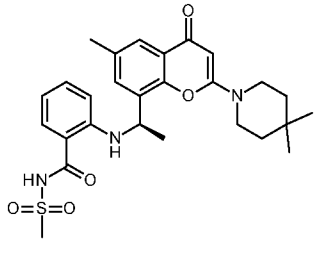
	(R)-6-гидрокси-2-морфолино-8-(1-(фениламино)этил)-4H-хромен-4-он
	(R)-5-циклопропокси-2-морфолино-8-(1-(фениламино)этил)-4H-хромен-4-он
	(R)-2-((1-(2-(1,1-диоксидотиоморфолино)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
	2-(((R)-1-(6-метил-4-оксо-2-((S)-8-оксо-2,9-диазаспиро[5.5]ундекан-2-ил)-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
	(R)-2-((1-(6-метил-4-оксо-2-(8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
	(R)-8-(1-((2-((дифторметил)сульфонил)фенил)амино)этил)-2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4H-хромен-4-он
	2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-8-((1R)-1-((2-(S-метилсульфонимидоил)фенил)амино)этил)-4H-хромен-4-он

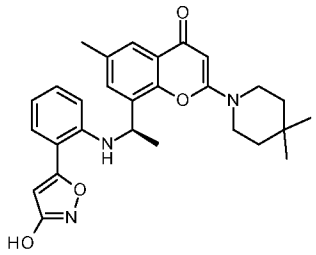
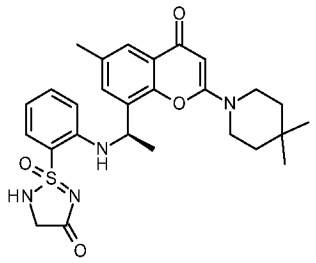
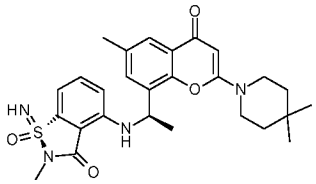
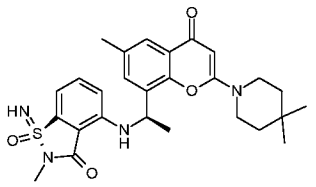
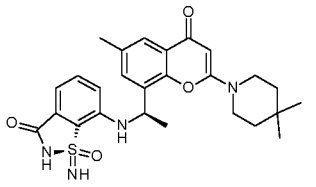
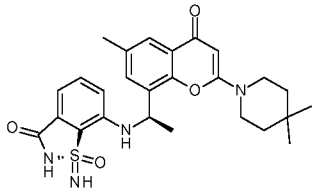
	(R)-2-хлор-6-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
	(R)-2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)-6-фторбензойная кислота
	2-(((1R)-1-(2-(3-цианопиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
	(R)-2-((1-(2-(3-цианоазетидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
	(R)-2-((1-(2-(3-циано-3-метилазетидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
	(R)-2-((1-(2-(диэтиламино)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
	(R)-2-((1-(2-((2-амино-2-оксоэтил)амино)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота

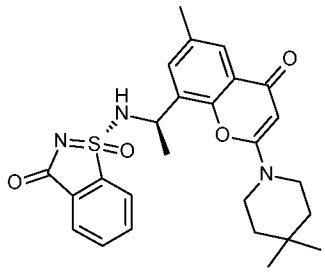
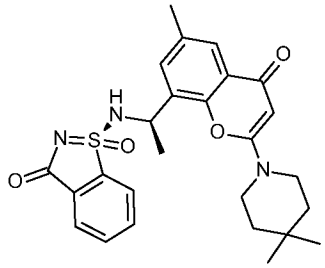
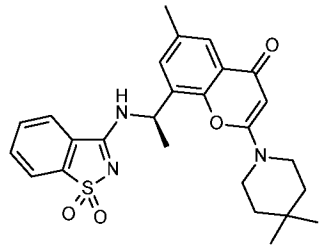
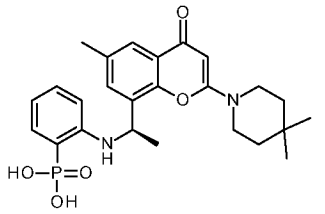
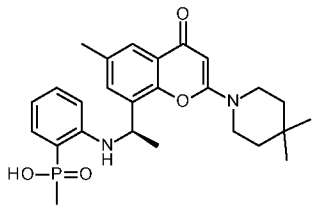
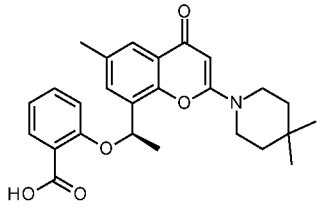
	(R)-3-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)тиофен-2-карбоновая кислота
	(R)-4-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота
	(R)-4-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоновая кислота
	(R)-5-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота
	(R)-3-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоновая кислота
	(R)-5-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)изоксазол-4-карбоновая кислота
	(R)-4-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)изоксазол-5-карбоновая кислота

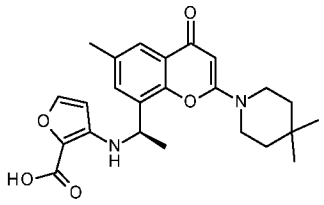
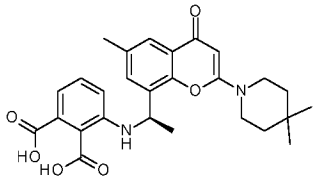
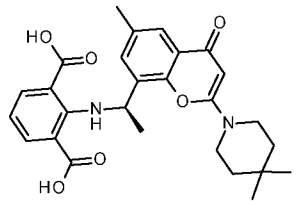
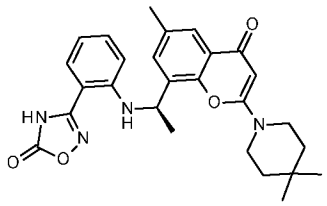
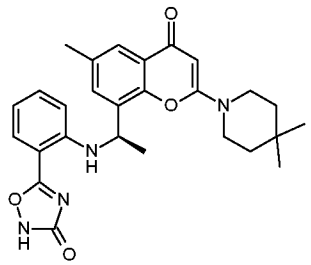
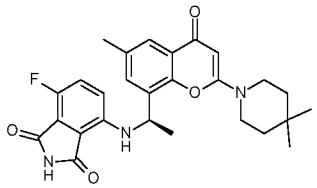
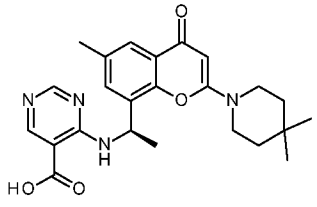
	(R)-4-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоновая кислота
	(R)-4-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)-1H-имидазол-5-карбоновая кислота
	(R)-2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a]имидазол-3-карбоновая кислота
	(S)-2-((циано(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)метил)амино)бензойная кислота
	(R)-2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)пропил)амино)бензойная кислота
	(R)-2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)-5-(метилсульфонил)бензойная кислота
	(R)-2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)-5-этинилбензойная кислота

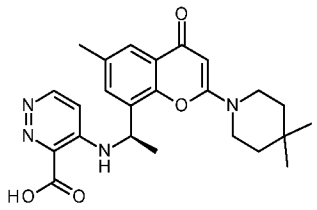
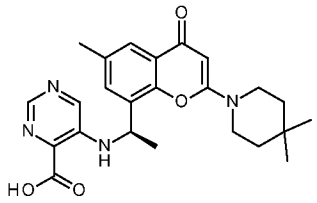
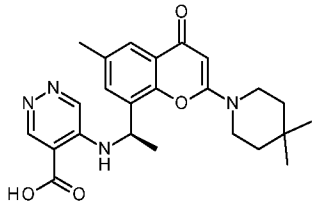
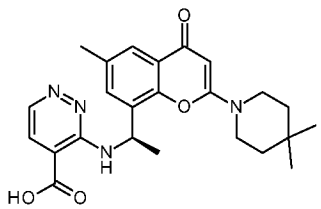
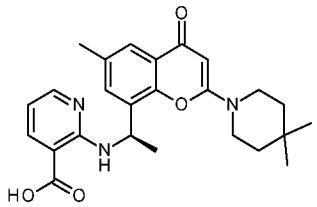
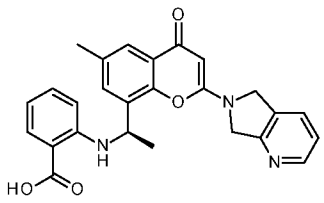
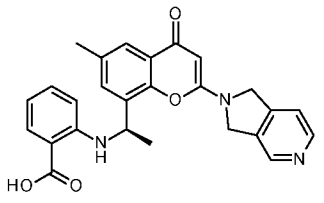
	(R)-2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)-5-(гидроксиметил)бензойная кислота
	(R)-2-(2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)фенил)уксусная кислота
	(R)-6-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)-2,3-дифторбензойная кислота
	(R)-3-хлор-6-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)-2-фторбензойная кислота
	(R)-3-бром-6-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)-2-фторбензойная кислота
	(R)-6-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)-1H-индазол-7-карбоновая кислота
	(R)-2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-8-(1-((2-(3-гидрокси-4-(трифторметил)изоксазол-5-ил)фенил)амино)этил)-6-метил-4H-хромен-4-он

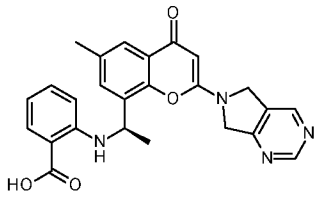
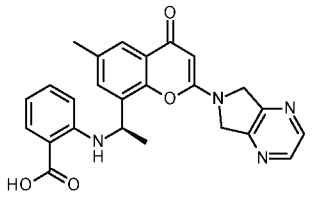
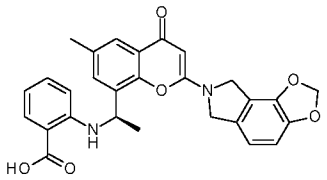
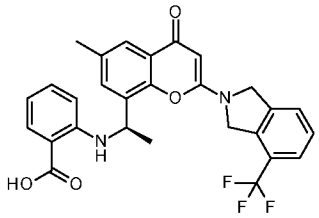
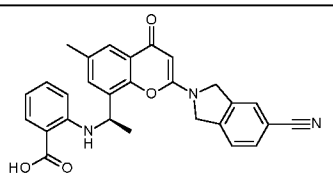
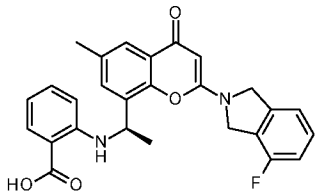
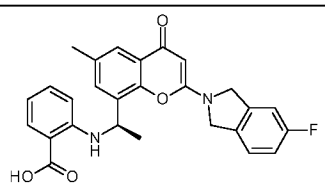
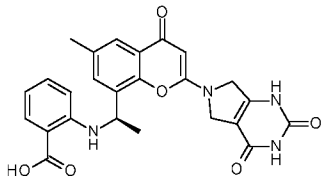
	(R)-2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-8-(1-((2-(3-гидрокси-4-метилизоксазол-5-ил)фенил)амино)этил)-6-метил-4H-хромен-4-он
	(R)-2-(2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)фенил)-1,2,4-оксадиазолидин-3,5-дион
	(R)-5-(2-(((R)-1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)фенил)тиазолидин-2,4-дион
	(S)-5-(2-(((R)-1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)фенил)тиазолидин-2,4-дион
	(R)-2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-8-(1-((2-(трифторметил)фенил)амино)этил)-4H-хромен-4-он
	(R)-2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)-N-(метилсульфонил)бензамид

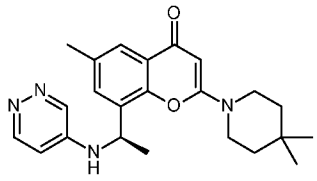
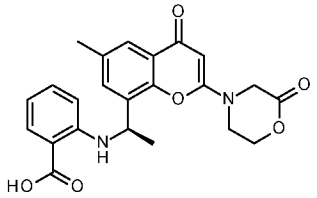
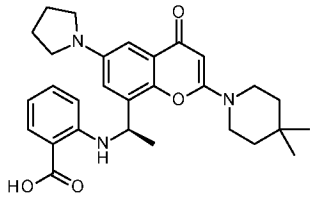
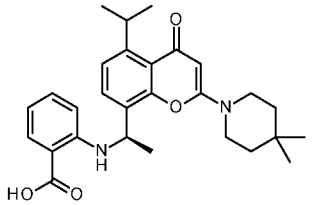
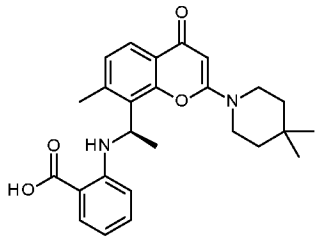
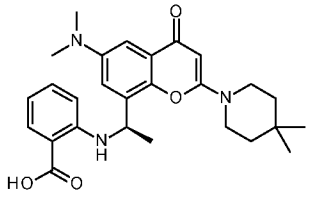
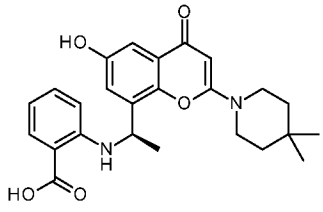
	(R)-2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-8-(1-((2-(3-гидроксиизоксазол-5-ил)фенил)амино)этил)-6-метил-4H-хромен-4-он
	1-(2-(((R)-1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)фенил)-4,5-дигидро-3H-1l6,2,5-тиадиазол-3-он-1-оксид
	(S)-4-(((R)-1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)-1-имино-2-метил-1,2-дигидро-3H-1l4-бензо[d]изотиазол-3-он-1-оксид
	(R)-4-(((R)-1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)-1-имино-2-метил-1,2-дигидро-3H-1l4-бензо[d]изотиазол-3-он-1-оксид
	(S)-7-(((R)-1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)-1-имино-2-метил-1,2-дигидро-3H-1l4-бензо[d]изотиазол-3-он-1-оксид
	(R)-7-(((R)-1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)-1-имино-2-метил-1,2-дигидро-3H-1l4-бензо[d]изотиазол-3-он-1-оксид

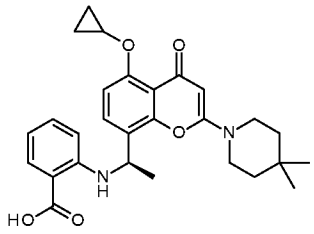
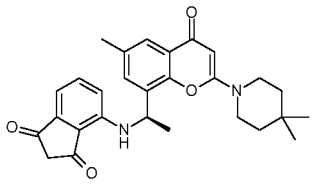
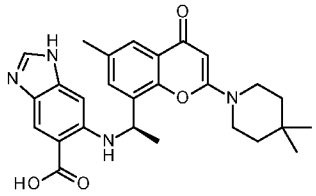
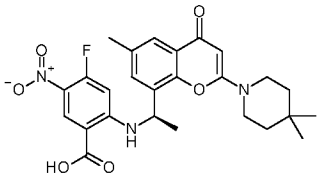
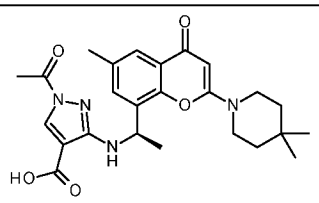
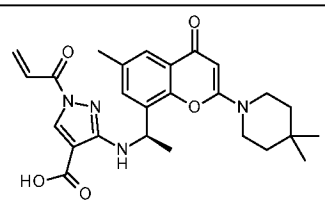
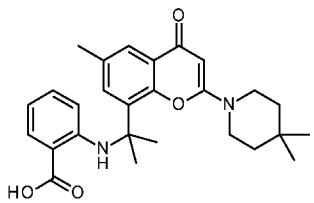
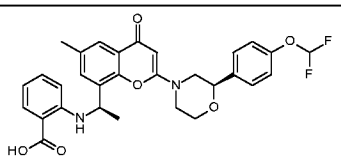
	(S)-1-(((R)-1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)-3H-1l4-бензо[d]изотиазол-3-он-1-оксид
	(R)-1-(((R)-1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)-3H-1l4-бензо[d]изотиазол-3-он-1-оксид
	(R)-2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-8-(1-((1,1-диоксидобензо[d]изотиазол-3-ил)амино)этил)-6-метил-4H-хромен-4-он
	(R)-(2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)фенил)фосфоновая кислота
	(2-(((R)-1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)фенил)(метил)фосфиновая кислота
	(R)-2-(1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этокси)бензойная кислота

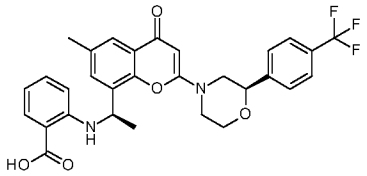
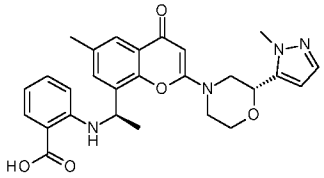
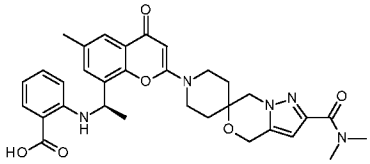
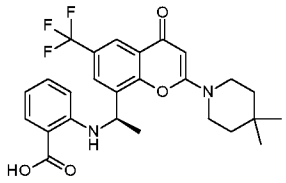
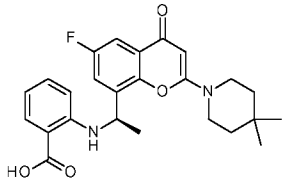
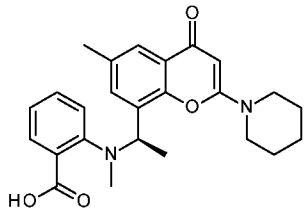
	(R)-3-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)фуран-2-карбоновая кислота
	(R)-3-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)фталевая кислота
	(R)-2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)изофталевая кислота
	(R)-3-(2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
	(R)-5-(2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)фенил)-1,2,4-оксадиазол-3(2H)-он
	(R)-4-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)-7-фторизоиндолин-1,3-дион
	(R)-4-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбоновая кислота

	(R)-4-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)пиридазин-3-карбоновая кислота
	(R)-5-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)пиримидин-4-карбоновая кислота
	(R)-5-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)пиридазин-4-карбоновая кислота
	(R)-3-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)пиридазин-4-карбоновая кислота
	(R)-2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)никотиновая кислота
	(R)-2-((1-(2-(5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
	(R)-2-((1-(2-(1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-c]пиридин-2-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота

	(R)-2-((1-(2-(5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-d]пиримидин-6-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
	(R)-2-((1-(2-(5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиразин-6-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
	(R)-2-((1-(2-(6,8-дигидро-7H-[1,3]диоксоло[4,5-e]изоиндол-7-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
	(R)-2-((1-(6-метил-4-оксо-2-(4-(трифторметил)изоиндолин-2-ил)-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
	(R)-2-((1-(2-(5-цианоизоиндолин-2-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
	(R)-2-((1-(2-(4-фторизоиндолин-2-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
	(R)-2-((1-(2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
	(R)-2-((1-(2-(2,4-диоксо-1,2,3,4,5,7-гексагидро-6H-пирроло[3,4-d]пиримидин-6-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная

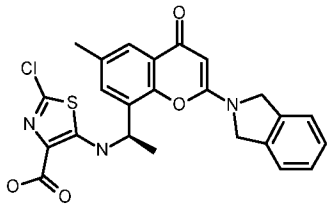
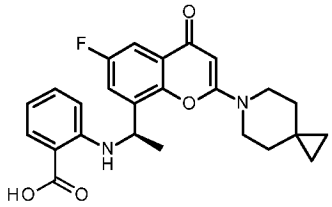
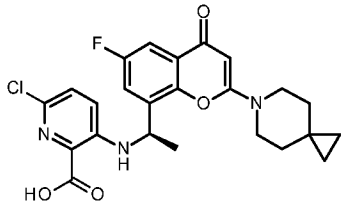
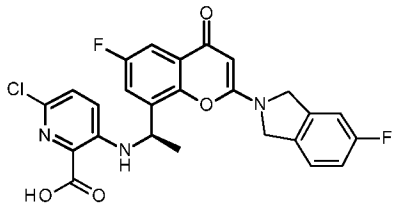
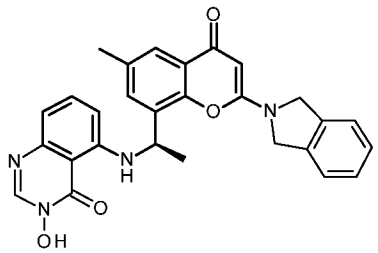
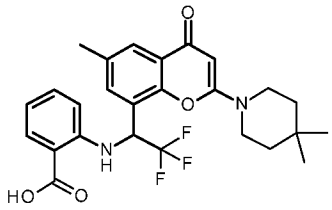
	кислота
	(R)-2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-8-(1-(пиридазин-4-иламино)этил)-4H-хромен-4-он
	(R)-2-((1-(6-метил-4-оксо-2-(2-оксоморфолино)-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
	(R)-2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-4-оксо-6-(пирролидин-1-ил)-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
	(R)-2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-5-изопропил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
	(R)-2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-7-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
	(R)-2-((1-(6-(диметиламино)-2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
	(R)-2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-гидрокси-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота

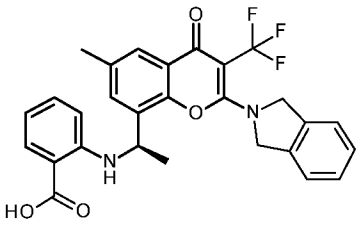
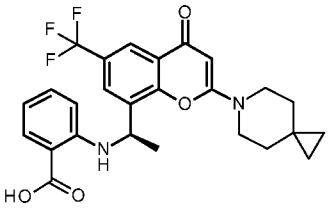
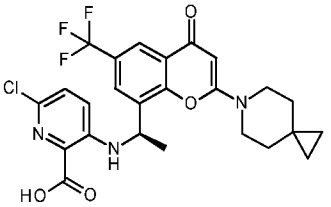
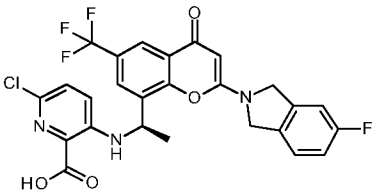
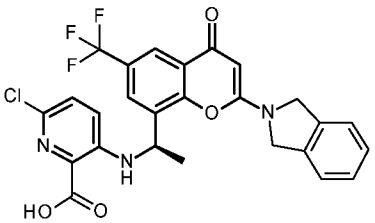
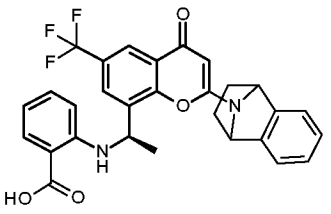
	(R)-2-((1-(5-циклопропокси-2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
	(R)-4-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)-1H-инден-1,3(2H)-дион
	(R)-5-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоновая кислота
	(R)-2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)-4-фтор-5-нитробензойная кислота
	(R)-1-ацетил-3-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота
	(R)-1-акрилоил-3-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)-1H-пиразол-4-карбоновая кислота
	2-((2-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)пропан-2-ил)амино)бензойная кислота
	2-(((R)-1-(2-((R)-2-(4-(дифторметокси)фенил)морфолино)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-

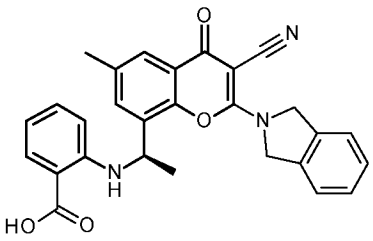
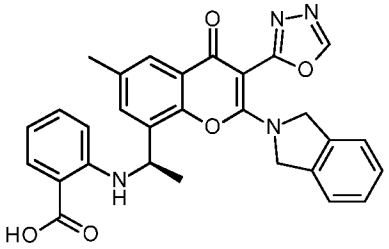
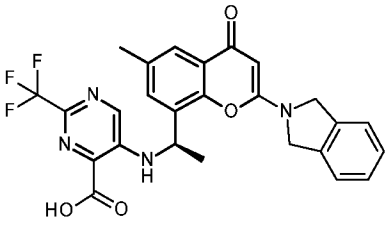
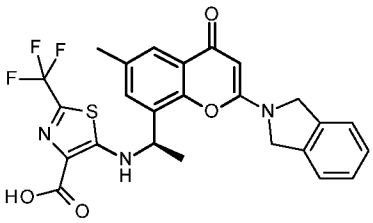
	ил)этил)амино)бензойная кислота
	2-(((R)-1-(6-метил-4-оксо-2-((R)-2-(4-(трифторметил)фенил)морфолино)-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
	2-(((R)-1-(6-метил-2-((R)-2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)морфолино)-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
	(R)-2-((1-(2-(2'-(диметилкарбамоил)-4'H,7'H-спиро[пиперидин-4,6'-пиразоло[5,1-c][1,4]оксазин]-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
	(R)-2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-4-оксо-6-(трифторметил)-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
	(R)-2-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-фтор-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота
	(R)-2-(метил(1-(6-метил-4-оксо-2-(пиперидин-1-ил)-4H-хромен-8-ил)этил)амино)бензойная кислота

[982] В некоторых вариантах реализации соединение выбрано из соединений, описанных в таблице 3.

Таблица 3

Структура соединения	Название соединения
	2-хлор-5-[[(1R)-1-(2-изоиндолин-2-ил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этил]амино]тиазол-4-карбоновая кислота
	2-[[(1R)-1-[2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)-6-фтор-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота
	3-[[(1R)-1-[2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)-6-фтор-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]-6-хлорпиридин-2-карбоновая кислота
	6-хлор-3-[[(1R)-1-[6-фтор-2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота
	3-гидрокси-5-[[(1R)-1-(2-изоиндолин-2-ил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этил]амино]хиназолин-4-он
	2-[[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]-2,2,2-трифтор-этил]амино]бензойная кислота

	2-[[(1R)-1-[2-изоиндолин-2-ил-6-метил-4-оксо-3-(трифторметил)хромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота
	2-[[(1R)-1-[2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота
	3-[[(1R)-1-[2-(6-азаспиро[2.5]октан-6-ил)-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этил]амино]-6-хлорпиридин-2-карбоновая кислота
	6-хлор-3-[[(1R)-1-[2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота
	6-хлор-3-[[(1R)-1-[2-изоиндолин-2-ил-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота
	2-[[(1R)-1-[2-(11-азатрицикло[6.2.1.02,7]ундека-2(7),3,5-триен-11-ил)-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота

	2-[[(1R)-1-(3-циано-2-изоиндолин-2-ил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этил]амино]бензойная кислота
	2-[[(1R)-1-[2-изоиндолин-2-ил-6-метил-3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота
	5-[[(1R)-1-(2-изоиндолин-2-ил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этил]амино]-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоновая кислота
	5-[[(1R)-1-(2-изоиндолин-2-ил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этил]амино]-2-(трифторметил)тиазол-4-карбоновая кислота

[983] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль любого из соединений, описанных в таблице 1, таблице 2 или таблице 3.

[984] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение представляет собой литиевую соль, натриевую соль, калиевую соль, кальциевую соль или магниевую соль любого из соединений, описанных в таблице 1, таблице 2 или таблице 3.

[985] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение представляет собой натриевую соль или калиевую соль любого из соединений, описанных в таблице 1, таблице 2 или таблице 3.

[986] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение представляет собой натриевую соль любого из соединений, описанных в таблице 1, таблице 2 или таблице 3.

[987] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение представляет собой калиевую соль любого из соединений, описанных в таблице 1, таблице 2 или таблице 3.

[988] В некоторых аспектах настоящего описания предложено соединение, представляющее собой изотопное производное (например, соединение с изотопной меткой) любого из соединений, имеющих формулы, описанные в настоящем документе.

[989] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение представляет собой изотопное производное любого из соединений, описанных в таблице 1, таблице 2 или таблице 3, и их пролекарств и фармацевтически приемлемых солей.

[990] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение представляет собой изотопное производное любого из соединений, описанных в таблице 1, таблице 2 или таблице 3, и их фармацевтически приемлемых солей.

[991] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение представляет собой изотопное производное любого из пролекарств соединений, описанных в таблице 1, таблице 2 или таблице 3, и их фармацевтически приемлемых солей.

[992] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение представляет собой изотопное производное любого из соединений, описанных в таблице 1, таблице 2 или таблице 3.

[993] Следует понимать, что изотопное производное может быть получено с применением любых из множества технологий, известных в данной области техники. Например, изотопное производное обычно может быть получено при осуществлении способов, описанных на схемах и/или в примерах, представленных в настоящем документе, посредством замены реагента без изотопной метки на реагент с изотопной меткой.

[994] В некоторых вариантах реализации изотопное производное представляет собой соединение, меченное дейтерием.

[995] В некоторых вариантах реализации изотопное производное представляет собой соединение, меченное дейтерием, представляющее собой любое из соединений, имеющих формулы, описанные в настоящем документе.

[996] Термин «изотопное производное» в данном контексте относится к производному соединения, в котором один или более атомов являются изотопно обогащенными или мечеными. Например, изотопное производное соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) является изотопно обогащенным в отношении одного или более изотопов или меченным одним или более изотопами относительно соответствующего

соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II). В некоторых вариантах реализации изотопное производное является обогащенным или меченным одним или более атомами, выбранными из ^{2}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{29}Si, ^{31}P и ^{34}S. В некоторых вариантах реализации изотопное производное представляет собой соединение, меченное дейтерием (т.е. обогащенное атомами ^{2}H в отношении одного или более его атомов).

[997] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение представляет собой соединение, меченное дейтерием, любого из соединений, описанных в таблице 1, таблице 2 или таблице 3, и их пролекарств и фармацевтически приемлемых солей.

[998] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение представляет собой соединение, меченное дейтерием, любого из соединений, описанных в таблице 1, таблице 2 или таблице 3, и их фармацевтически приемлемых солей.

[999] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение представляет собой соединение, меченное дейтерием, любого из пролекарств соединений, описанных в таблице 1, таблице 2 или таблице 3, и их фармацевтически приемлемых солей.

[1000] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение представляет собой соединение, меченное дейтерием, любого из соединений, описанных в таблице 1, таблице 2 или таблице 3.

[1001] Следует понимать, что соединение, меченное дейтерием, содержит атом дейтерия, имеющий распространенность дейтерия, которая существенно выше природной распространенности дейтерия, составляющей 0,015%.

[1002] В некоторых вариантах реализации соединение, меченное дейтерием, имеет коэффициент дейтериевого обогащения для каждого атома дейтерия, составляющий по меньшей мере 3500 (52,5% внедрения дейтерия у каждого атома дейтерия), по меньшей мере 4000 (60% внедрения дейтерия), по меньшей мере 4500 (67,5% внедрения дейтерия), по меньшей мере 5000 (75% дейтерия), по меньшей мере 5500 (82,5% внедрения дейтерия), по меньшей мере 6000 (90% внедрения дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (95% внедрения дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (97% внедрения дейтерия), по меньшей мере 6600 (99% внедрения дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (99,5% внедрения дейтерия). В данном контексте термин «коэффициент дейтериевого обогащения» означает соотношение между распространенностью дейтерия и природной распространенностью дейтерия.

[1003] Следует понимать, что соединение, меченное дейтерием, может быть получено с применением любых из множества технологий, известных в данной области техники.

Например, соединение, меченное дейтерием, обычно может быть получено при осуществлении способов, описанных на схемах и/или в примерах, представленных в настоящем документе, посредством замены реагента без дейтериевой метки на реагент с дейтериевой меткой.

[1004] Соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, которые содержат вышеуказанный(ые) атом(ы) дейтерия, входят в объем настоящего описания. Кроме того, замена дейтерием (т.е. ^{2}H) может давать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличение периода полувыведения *in vivo* или уменьшение необходимых доз.

[1005] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение представляет собой соединение с меткой ^{18}F.

[1006] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение представляет собой соединение с меткой ^{123}I, с меткой ^{124}I, с меткой ^{125}I, с меткой ^{129}I, с меткой ^{131}I, с меткой ^{135}I или любую их комбинацию.

[1007] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение представляет собой соединение с меткой ^{33}S, с меткой ^{34}S, с меткой ^{35}S, с меткой ^{36}S или любую их комбинацию.

[1008] Следует понимать, что соединение, меченное ^{18}F, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{129}I, ^{131}I, ^{135}I, ^{3}S, ^{34}S, ^{35}S и/или ^{36}S, может быть получено с применением любой из множества технологий, известных в данной области техники. Например, соединение, меченное дейтерием, обычно может быть получено при осуществлении способов, описанных на схемах и/или в примерах, представленных в настоящем документе, посредством замены реагента без изотопной метки на реагент, меченный ^{18}F, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{129}I, ^{131}I, ^{135}I, ^{3}S, ^{34}S, ^{35}S и/или ^{36}S.

[1009] Соединение согласно настоящему описанию или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, которые содержат один или более вышеупомянутых атомов ^{18}F, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{129}I, ^{131}I, ^{135}I, ^{3}S, ^{34}S, ^{35}S и ^{36}S, входят в объем настоящего описания. Кроме того, замена на изотоп (например, ^{18}F, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{129}I, ^{131}I, ^{135}I, ^{3}S, ^{34}S, ^{35}S и/или ^{36}S) может давать определенное терапевтическое преимущество благодаря более высокой метаболической стабильности, например, увеличение периода полувыведения *in vivo* или уменьшение необходимых доз.

[1010] Во избежание разногласий, следует понимать, что если в данном описании группа охарактеризована как «описанная в настоящем документе», то указанная группа включает первое встречающееся и самое широкое определение, а также каждое и все конкретные

определения для данной группы.

[1011] Различные функциональные группы и заместители, образующие соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II), обычно выбраны так, что молекулярная масса соединения не превышает 1000 дальтон. Чаще молекулярная масса соединения составляет менее 900, например, менее 800 или менее 750, или менее 700, или менее 650 дальтон. Чаще молекулярная масса составляет менее 600 и, например, равна 550 дальтон или менее.

[1012] Подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения согласно настоящему описанию представляет собой, например, кислотно-аддитивную соль соединения согласно настоящему описанию, которое является достаточно основным, например, соль присоединения кислоты, например, неорганической или органической кислоты, например, хлористводороной, бромистоводородной, серной, фосфорной, трифторуксусной, муравьиной, лимонной, метансульфонатной или малеиновой кислоты. Кроме того, подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения согласно настоящему описанию, которое является достаточно кислотой, представляет собой соль с щелочным металлом, например, натриевую или калиевую соль, соль с щелочноземельным металлом, например, кальциевую или магниевую соль, аммониевую соль или соль с органическим основанием, которое предоставляет фармацевтически приемлемый катион, например, соль с метиламином, диметиламином, диэтиламином, триметиламином, пиперидином, морфолином или трис-(2-гидроксиэтил)амином.

[1013] Следует понимать, что соединения согласно любой из формул, описанных в настоящем документе, или любые их фармацевтически приемлемые соли включают стереоизомеры, смеси стереоизомеров, полиморфы всех изомерных форм указанных соединений.

[1014] В данном контексте термин «изомерия» означает соединения, которые имеют одинаковые молекулярные формулы, но отличающиеся последовательностью связывания их атомов или расположением их атомов в пространстве. Изомеры, которые отличаются расположением атомов в пространстве, называют «стереоизомерами». Стереоизомеры, которые не являются зеркальным отображением друг друга, называют «диастереомерами», а стереоизомеры, которые являются несовместимыми зеркальными отображениями друг друга, называют «энантиомерами» или иногда оптическими изомерами. Смесь, содержащую равные количества отдельных энантиомерных форм противоположной хиральности, называют «рацемической смесью».

[1015] В данном контексте термин «хиральный центр» относится к атому углерода, связанному с четырьмя неидентичными заместителями.

[1016] В данном контексте термин «хиральный изомер» означает соединение с по меньшей мере одним хиральным центром. Соединения, содержащие более одного хирального центра, могут существовать либо в виде отдельных диастереомеров, либо в виде смеси диастереомеров, называемой «диастереомерной смесью». При наличии одного хирального центра, стереоизомер может быть охарактеризован по абсолютной конфигурации (R или S) данного хирального центра. Абсолютная конфигурация относится к расположению в пространстве заместителей, присоединенных к хиральному центру. Заместители, присоединенные к рассматриваемому хиральному центру, классифицируют в соответствии с *правилом последовательности* Кана, Ингольда и Прелога. (Cahn *et al.*, *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; исправление 511; Cahn *et al.*, *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (Лондон), 612; Cahn *et al.*, *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, *J. Chem. Educ.* 1964, 41, 116).

[1017] В данном контексте термин «геометрический изомер» означает диастереомеры, которые обязаны своим существованием затрудненному вращению вокруг двойных связей или циклоалкильного линкера (например, 1,3-циклобутил). Указанные конфигурации дифференцируют в названии с помощью приставок цис и транс, или Z и E, которые означают, что данные группы находятся на одной и той же или на противоположных сторонах двойной связи в молекуле, в соответствии с правилами Кана-Ингольда-Прелога.

[1018] Соединения согласно настоящему описанию могут быть изображены как различные хиральные изомеры или геометрические изомеры. Если соединения имеют хиральные изомерные или геометрические изомерные формы, то все изомерные формы считаются включенными в объем настоящего описания, и наименование указанных соединений не исключает никакие изомерные формы, при этом понятно, что не все изомеры могут иметь одинаковый уровень активности.

[1019] Структуры и другие соединения, рассмотренные в настоящем описании, включают все их атропизомеры. Не все атропизомеры могут иметь одинаковый уровень активности.

[1020] В данном контексте термин «атропизомеры» представляют собой тип стереоизомера, в котором атомы двух изомеров различным образом расположены в пространстве. Атропизомеры обязаны своим существованием ограниченному вращению, обусловленному затруднением вращения крупных групп вокруг центральной связи. Такие атропизомеры

обычно существуют в виде смеси, однако благодаря недавним достижениям в технологии хроматографии в некоторых случаях стало возможным разделение смесей двух атропизомеров.

[1021] В данном контексте термин «таутомер» представляет собой один из двух или более структурных изомеров, которые находятся в равновесии и легко превращаются из одной изомерной формы в другую. Такое превращение приводит к формальной миграции атома водорода, сопровождающейся перемещением смежных сопряженных двойных связей. Таутомеры существуют в виде смеси таутомерных форм в растворе. В тех растворах, в которых возможна таутомерия, достигается химическое равновесие таутомеров. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, включая температуру, растворитель и pH. Понятие о таутомерах, которые являются взаимопревращаемыми посредством таутомеризации, называют таутомерией. Среди различных возможных типов таутомерии обычно наблюдают два. При кето-енольной таутомерии происходит одновременное смещение электронов и атома водорода. Таутомерия кольцо-цепь возникает в результате взаимодействия альдегидной группы (-CHO) в молекуле сахарной цепи с одной из гидроксильных групп (-OH) в той же молекуле с образованием циклической (кольцевой) формы, которую можно наблюдать у глюкозы.

[1022] Соединения согласно настоящему описанию могут быть изображены в виде различных таутомеров. Также следует понимать, что если соединения имеют таутомерные формы, то в объем настоящего описания включены все таутомерные формы, и название соединений не исключает любую таутомерную форму. Следует понимать, что некоторые таутомеры могут иметь более высокий уровень активности, чем другие.

[1023] Соединения, которые имеют одинаковую молекулярную формулу, но разную природу или последовательность связывания их атомов или расположение их атомов в пространстве, называют «изомерами». Изомеры, которые отличаются расположением атомов в пространстве, называют «стереоизомерами». Стереоизомеры, которые не являются зеркальным отображением друг друга, называют «диастереомерами», а те, которые являются несовместимыми зеркальными отображениями друг друга, называют «энантиомерами». Если соединение имеет асимметричный центр, например, который связан с четырьмя различными группами, то возможна пара энантиомеров. Энантиомер может быть охарактеризован по абсолютной конфигурации его асимметричного центра и описан по R- и S-пошаговым правилам Кана и Прелога, или может быть охарактеризован по направлению вращения

молекулой плоскополяризованного света и обозначен как правовращающий или левовращающий (т.е. как (+)- или (-)-изомеры, соответственно). Хиральное соединение может существовать либо в виде отдельного энантиомера, либо в виде их смеси. Смесь, содержащая равные количества энантиомеров, называют «рацемической смесью».

[1024] Соединения согласно настоящему описанию могут иметь один или более асимметричных центров; таким образом, такие соединения могут быть получены как отдельные (*R*)- или (*S*)-стереоизомеры, или в форме их смесей. Если не указано иное, описание или название конкретного соединения в данном описании и формуле изобретения включает как отдельные стереоизомеры, так и их смеси, рацемические или иные. Способы определения стереохимии и разделения стереоизомеров хорошо известны в данной области техники (см. обсуждение в главе 4 “Advanced Organic Chemistry”, 4ое изд., J. March, John Wiley and Sons, Нью-Йорк, 2001), например, посредством синтеза из оптически активных исходных материалов или посредством разделения рацемической формы. Определения «изомер 1» и «изомер 2» относятся к разделенным стереоизомерам, которые элюируются при хиральном хроматографическом разделении в указанных условиях, представленных в примерах. Некоторые из соединений согласно настоящему описанию могут иметь геометрические изомерные центры (E- и Z-изомеры). Следует понимать, что настоящее описание включает все оптические изомеры, диастереоизомеры и геометрические изомеры, а также их смеси.

[1025] Настоящее описание также включает соединения согласно настоящему описанию, представленные в настоящем документе, которые содержат одну или более изотопных замен.

[1026] Следует понимать, что соединения любой из формул, описанных в настоящем документе, включают сами соединения, а также их соли и их сольваты, если это уместно. Соль, например, может быть образована между анионом и положительно заряженной группой (например, аминогруппой) в замещенном соединении, описанном в настоящем документе. Подходящие анионы включают хлорид, бромид, иодид, сульфат, бисульфат, сульфамат, нитрат, фосфат, цитрат, метансульфонат, трифторацетат, глутамат, глюкуронат, глутарат, малат, малеат, сукцинат, фумарат, тартрат, тозилат, салицилат, лактат, нафталинсульфонат и ацетат (например, трифторацетат).

[1027] В данном контексте термин «фармацевтически приемлемый анион» относится к аниону, подходящему для образования фармацевтически приемлемой соли. Аналогично, соль также может быть образована между катионом и отрицательно заряженной группой

(например, карбоксилатом) в замещенном соединении, описанном в настоящем документе. Подходящие катионы включают ион натрия, ион калия, ион магния, ион кальция и катион аммония, такой как ион тетраметиламмония или ион диэтиламина. Замещенные соединения, описанные в настоящем документе, также включают соли, содержащие четвертичные атомы азота.

[1028] Соединения согласно настоящему описанию, например, соли таких соединений, могут существовать в гидратированной или негидратированной (безводной) форме или в виде сольватов с молекулами других растворителей. Неограничивающие примеры гидратов включают моногидраты, дигидраты и т.д. Неограничивающие примеры сольватов включают сольваты с этанолом, сольваты с ацетоном и т.д.

[1029] В данном контексте термин «сольват» означает формы присоединения растворителя, которые содержат стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя. Некоторые соединения склонны к захвату определенного молярного соотношения молекул растворителя в твердом кристаллическом состоянии с образованием сольвата. Если растворителем является вода, то образующийся сольват представляет собой гидрат; и если растворителем является спирт, то образующийся сольват представляет собой алкоголят. Гидраты образуются в результате объединения одной или более молекул воды с одной молекулой вещества, в котором вода сохраняет свое молекулярное состояние в форме H_2O.

[1030] В данном контексте термин «аналог» относится к химическому соединению, которое структурно схоже с другим, но немного отличается по составу (как в случае замены одного атома на атом другого элемента или в случае наличия определенной функциональной группы, или в случае замены одной функциональной группы на другую функциональную группу). Таким образом, аналог представляет собой соединение, сходное или сопоставимое с эталонным соединением по функции и внешнему виду, но не по структуре или происхождению.

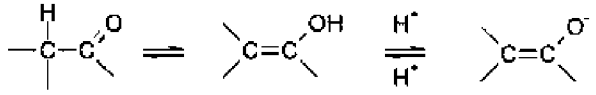
[1031] В данном контексте термин «производное» относится к соединениям, которые имеют общую центральную структуру и замещены различными группами, как описано в настоящем документе.

[1032] Также следует понимать, что некоторые соединения любой из формул, описанных в настоящем документе, могут существовать в сольватированных, а также в несольватированных формах, таких как, например, гидратированные формы. Подходящий фармацевтически приемлемый сольват представляет собой, например, гидрат, такой как

полугидрат, моногидрат, дигидрат или тригидрат. Следует понимать, что настоящее описание включает все такие сольватированные формы, которые обладают ингибирующей активностью в отношении инфламмасом.

[1033] Также следует понимать, что некоторые соединения любой из формул, описанных в настоящем документе, могут проявлять полиморфизм, и что настоящее описание включает все такие формы или их смеси, которые обладают ингибирующей активностью в отношении инфламмасом. Общеизвестно, что кристаллические материалы можно анализировать с помощью обычных технологий, таких как анализ методом рентгеновской порошковой дифракции, дифференциальная сканирующая калориметрия, термогравиметрический анализ, инфракрасная спектроскопия диффузного отражения с Фурье-преобразованием (DRIFT), спектроскопия в ближней инфракрасной области (NOR), спектроскопия ядерного магнитного резонанса в растворе и/или в твердом состоянии. Содержание воды в таких кристаллических материалах можно определять с помощью анализа Карла-Фишера.

[1034] Соединения любой из формул, описанных в настоящем документе, могут существовать во многих различных таутомерных формах, и упоминание соединений формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) включает все такие формы. Во избежание разногласий, если соединение может существовать в одной из нескольких таутомерных форм, и специально описана или изображена только одна из них, формула (I), тем не менее, включает все остальные. Примеры таутомерных форм включают кето-, енольные и енолятные формы, как, например, в следующих таутомерных парах: кето/енол (изображенный ниже), имин/енамин, амид/иминоспирт, амидин/амидин, нитрозо/оксим, тиокетон/ентиол и N-нитро/аци-нитро.



[1035] Соединения любой из формул, описанных в настоящем документе, которые содержат аминную функциональную группу, также могут образовывать N-оксиды. В настоящем документе упоминание соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II), которое содержит аминную функциональную группу, также включает N-оксид. Если соединение содержит несколько аминных функциональных групп, то один или более одного атома азота могут быть окислены с образованием N-оксида. Конкретные примеры N-оксидов представляют собой N-оксиды третичного амина или атома азота азотсодержащего

гетероцикла. N-оксиды могут быть образованы обработкой соответствующего амина окислительным агентом, таким как пероксид водорода или перкислота (например, пероксикарбоновая кислота), см., например, Advanced Organic Chemistry, Jerry March, 4e изд., Wiley Interscience. Более конкретно, N-оксиды могут быть получены способом L. W. Deady (Syn. Comm. 1977, 7, 509-514), в котором аминное соединение приводят во взаимодействие с мета-хлорпероксибензойной кислотой (mCPBA), например, в инертном растворителе, таком как дихлорметан.

[1036] Соединения любой из формул, описанных в настоящем документе, можно вводить в форме пролекарства, которое расщепляется в организме человека или животного, высвобождая соединение согласно настоящему описанию. Пролекарство можно использовать для изменения физических свойств и/или фармакокинетических свойств соединения согласно настоящему описанию. Пролекарство может быть образовано, если соединение согласно настоящему описанию содержит подходящую группу или заместитель, к которому можно присоединить группу, модифицирующую свойства. Примеры пролекарств включают производные, содержащие расщепляемые *in vivo* алкильные или ацильные заместители у сложноэфирной или амидной группы любой из формул, описанных в настоящем документе.

[1037] Соответственно, настоящее описание включает такие соединения любой из формул, описанных в настоящем документе в соответствии с приведенным выше определением, которые становятся доступными в результате органического синтеза и которые становятся доступными в организме человека или животного в результате расщепления его пролекарства. Соответственно, настоящее описание включает такие соединения любой из формул, описанных в настоящем документе, которые получены средствами органического синтеза, а также такие соединения, которые образуются в организме человека или животного посредством метаболизма соединения-предшественника, то есть соединение любой из формул, описанных в настоящем документе, может представлять собой синтетически полученное соединение или метаболически образованное соединение.

[1038] Подходящее фармацевтически приемлемое пролекарство соединения любой из формул, описанных в настоящем документе, представляет собой пролекарство, подходящее с медицинской точки зрения для введения в организм человека или животного без нежелательной фармакологической активности и без чрезмерной токсичности. Различные формы пролекарств описаны, например, в следующих документах: a) Methods in Enzymology,

том 42, с. 309-396, под ред. K. Widder, et al. (Academic Press, 1985); b) Design of Pro-drugs, под ред. H. Bundgaard, (Elsevier, 1985); c) A Textbook of Drug Design and Development, под ред. Krogsgaard-Larsen и H. Bundgaard, глава 5 “Design and Application of Pro-drugs”, H. Bundgaard, с. 113-191 (1991); d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992); e) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); f) N. Kakeya, et al., Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984); g) T. Higuchi and V. Stella, “Pro-Drugs as Novel Delivery Systems”, серия симпозиумов A.C.S., том 14; и h) E. Roche (ред.), “Bioreversible Carriers in Drug Design”, Pergamon Press, 1987.

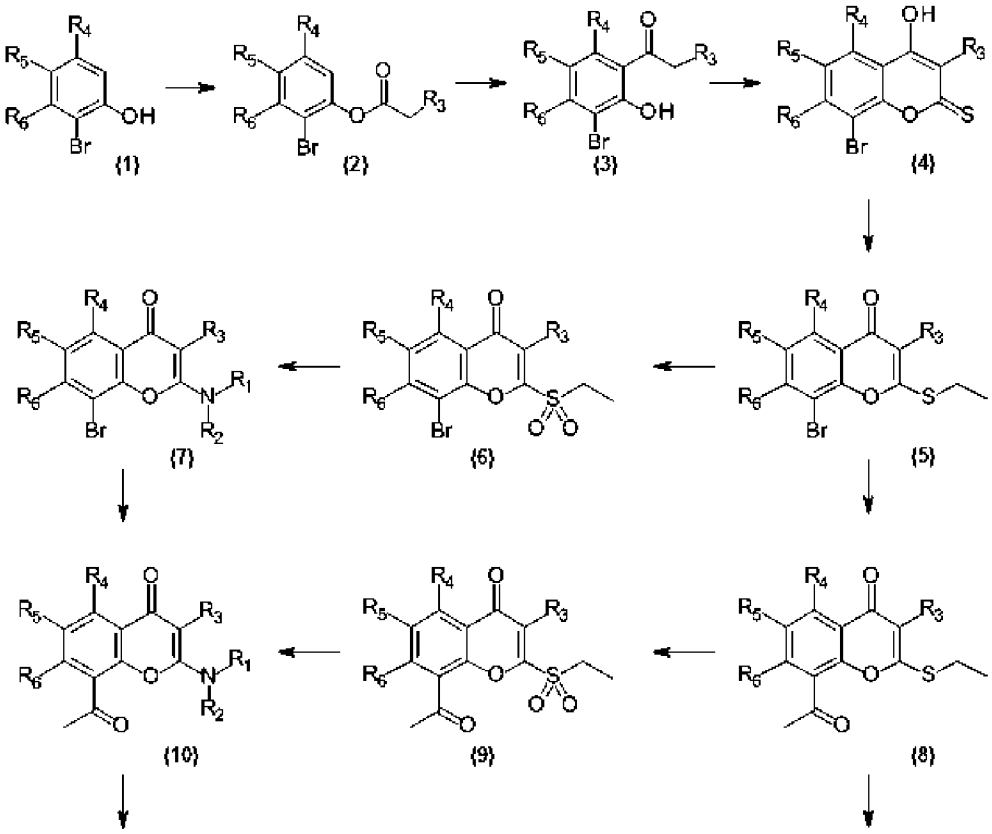
[1039] Подходящее фармацевтически приемлемое пролекарство соединения любой из формул, описанных в настоящем документе, которое содержит аминогруппу, представляет собой, например, его расщепляемое *in vivo* амидное производное. Подходящие фармацевтически приемлемые амиды из аминогрупп включают, например, амид, образованный с C_1-C_{10} алканоильными группами, такими как ацетильная, бензоильная, фенилацетильная и замещенные бензоильные и фенилацетильные группы. Примеры кольцевых заместителей в фенилацетильных и бензоильных группах включают аминометил, N-алкиламинометил, N,N-диалкиламинометил, морфолинометил, пиперазин-1-илметил и 4-(C_1-C_4 алкил)пиперазин-1-илметил.

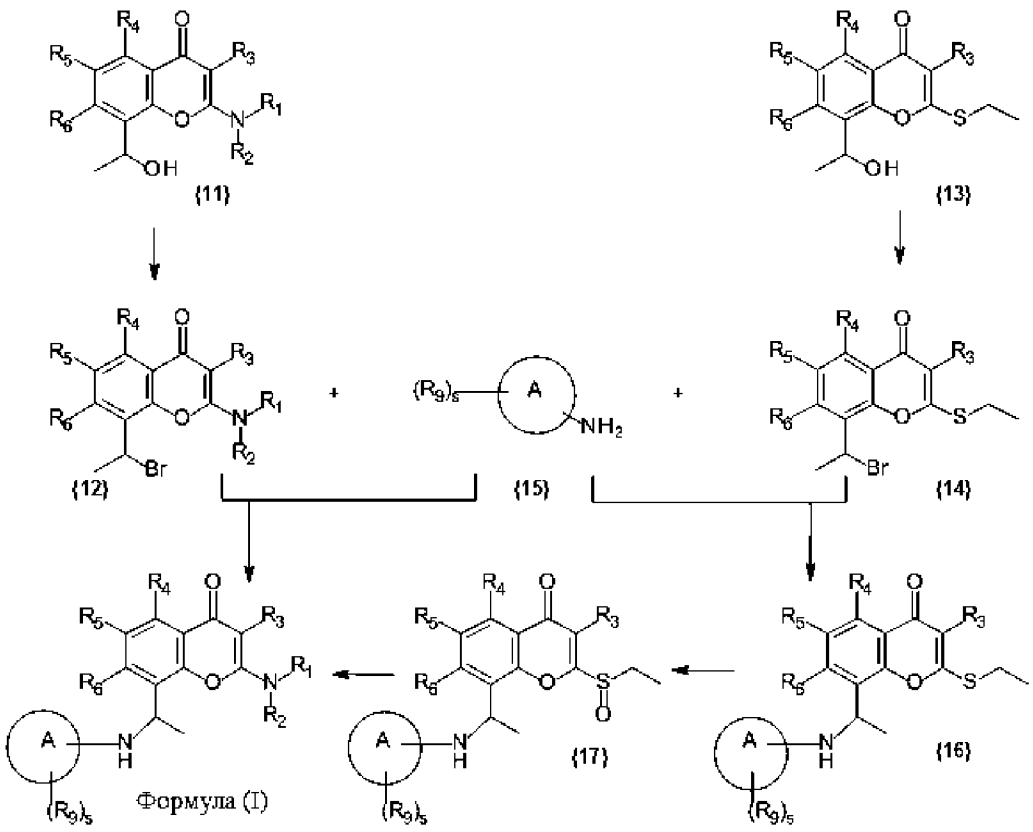
[1040] Эффекты *in vivo* соединения любой из формул, описанных в настоящем документе, могут очасти проявляться одним или более метаболитами, которые образуются в организме человека или животного после введения соединения любой из формул, описанных в настоящем документе. Как указано выше, *in vivo* эффекты соединения любой из формул, описанных в настоящем документе, также могут проявляться вследствие метаболизма соединения-предшественника (пролекарства).

[1041] Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены различными способами, хорошо известными специалистам в области органического синтеза. Например, соединения согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы способами, описанными ниже, вместе со способами синтеза, известными в области синтетической органической химии, или их вариантами, понятными специалистам в данной области техники. Предпочтительные способы включают, но не ограничиваясь ими, способы, описанные ниже. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы при осуществлении стадий, представленных на общих схемах 1 и 2, которые включают различные последовательности сборки промежуточных соединений или соединений.

Исходные вещества либо доступны в продаже, либо получены известными способами, описанными в литературных источниках, или так, как показано ниже.

Схема 1





[1042] На схеме 1 показано получение соединений формулы (I), где W представляет собой N, X представляет собой NH, Y представляет собой O, R_7 представляет собой метил, и R_8 представляет собой H. Специалистам в данной области техники понятно, что ацилирование замещенного фенола (1) может обеспечивать получение сложного эфира (2). Сложный эфир (2) может подвергаться перегруппировке в присутствии кислоты Льюиса до гидроксиарилкетона (3). Основное депротонирование кетона (3) в присутствии дисульфида углерода приводит к получению бициклического хромен-2-тиона (4). Алкилирование тиона (4) в основных условиях приводит к получению простого тиолэфира (5).

[1043] Окисление тиолэфира (5) окислителем, таким как *m*-CPBA, может приводить к получению сульфона (6). Затем замещение сульфона (6) различными первичными и вторичными аминами может приводить к получению аминозамещенного хромен-4-она (7). Ацилирование бромида (7) на палладиевом катализаторе может приводить к получению ацилхромен-4-она (10).

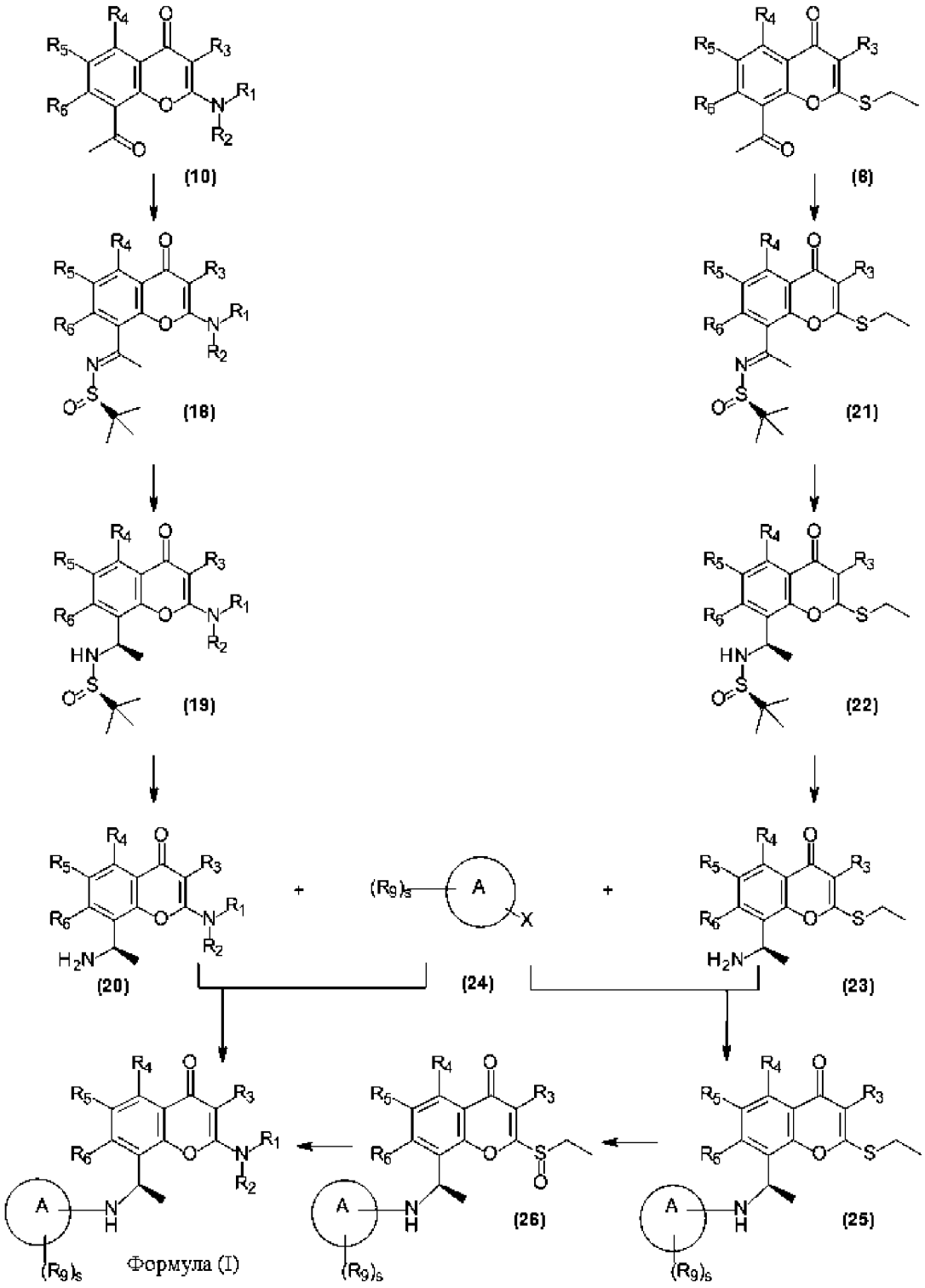
[1044] Альтернативно, фенилбромид (5) можно ацилировать посредством палладиевого катализа с получением ацилхромен-4-она (8). Полученный простой тиолэфир (8) может быть окислен окислителем, таким как *m*-CPBA, с получением сульфона (9). Затем замещение

сульфона (9) различными первичными и вторичными аминами может приводить к получению аминозамещенного хромен-4-она (10). Кетон (10) может быть восстановлен до гидроксихромен-4-он (11) восстановительным агентом, таким как боргидрид натрия. Применение галогенирующего агента, такого как трибромид фосфора, может быть использовано для превращения гидрокси-соединения (11) в галогенированное соединение (12).

[1045] Альтернативно, кетон (8) может быть восстановлен до гидрокси-соединения (13) таким реагентом как боргидрид натрия. Полученное гидрокси-соединение (13) может быть превращено в галогенированное соединение (14) таким же образом, как при синтезе бромида (12).

[1046] Замещение бромида (12) замещенным амином (15) приводит к получению соединений формулы (I). Альтернативно, бромид (14) может быть замещен амином (15) с получением простого тиолэфира (16). Полученный тиолэфир может быть окислен до сульфоксида (17) с последующим замещением первичным или вторичным амином, также с получением соединений формулы (I).

Схема 2



[1047] На схеме 2 показано дополнительное получение соединений формулы (I), где W представляет собой N, X представляет собой NH, Y представляет собой O, R_7 представляет

собой метил, и R_8 представляет собой H. Конденсация кетона (10) с трет-бутансульфинамидом с применением дегидратирующего агента на основе кислоты Льюиса, такого как алкоксид титана (IV) может приводить к получению кетимина (18). Асимметричное восстановление сульфинимина (18) может быть достигнуто с помощью боргидридного реагента в присутствии катализатора на основе переходного металла, такого как хлорид церия (III), с получением хирально обогащенного сульфинамида (19). Удаление сульфинильной группы в кислотных условиях может быть использовано для преобразования сульфинамида (19) в бензиламин (20), который можно алкилировать арилгалогенидом (24) в условиях типа Финкельштейна или Ульмана с получением соединений формулы (I).

[1048] Аналогичным способом синтеза также могут быть получены различные промежуточные соединения. Например, кетон (8) может быть преобразован в бензиламин (23) с использованием условий, описанных ранее для конденсации на металлическом катализаторе, стереоселективного восстановления и кислотного гидролиза. Алкилирование бензиламина (23) арилгалогенидом (24) может быть использовано для получения простого тиолэфира (25). Полученный тиолэфир (25) может быть окислен до сульфоксида (26) с последующим замещением первичным или вторичным амином, также с получением соединений формулы (I).

Биологические анализы

[1049] Соединения, разработанные, выбранные и/или оптимизированные способами, описанными выше, после их получения могут быть охарактеризованы с помощью различных анализов, известных специалистам в данной области техники, для определения того, обладают ли указанные соединения биологической активностью. Например, молекулы могут быть описаны с помощью обычных анализов, включая, но не ограничиваясь ими, анализы, описанные ниже, для определения того, обладают ли они прогнозируемой активностью, связывающей активностью и/или специфичностью связывания.

[1050] Кроме того, при использовании таких анализов можно применять высокопроизводительный скрининг для ускорения анализа. В результате можно быстро проверить молекулы, описанные в настоящем документе, на их активность, используя технологии, известные в данной области техники. Общие методики проведения высокопроизводительного скрининга описаны, например, в публикации Devlin (1998) *High Throughput Screening*, Marcel Dekker; и в патенте США № 5763263. Для

высокопроизводительных анализов можно использовать одну или более различных технологий анализа, включая, но не ограничиваясь ими, описанные ниже.

[1051] Для обнаружения эффекта соединений согласно настоящему описанию могут быть пригодны различные *in vitro* или *in vivo* биологические анализы. Такие *in vitro* или *in vivo* биологические анализы могут включать, но не ограничиваясь ими, анализы ферментативной активности, анализы изменения электрофоретической подвижности, анализы репортерных генов, анализы жизнеспособности клеток *in vitro* и анализы, описанные в настоящем документе.

Фармацевтические композиции

[1052] В некоторых аспектах настоящего описания предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) в качестве активного ингредиента. В некоторых вариантах реализации настоящего описания предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и один или более фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ. В некоторых вариантах реализации настоящего описания предложена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, выбранное из таблицы 1, таблицы 2 или таблицы 3.

[1053] В данном контексте термин «композиция» включает продукт, содержащий указанные ингредиенты в указанных количествах, а также любой другой продукт, который прямо или косвенно образуется в результате объединения указанных ингредиентов в указанных количествах.

[1054] Соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) могут быть составлены для перорального введения в такие формы как таблетки, капсулы (каждая из которых включает лекарственные формы с устойчивым высвобождением или с высвобождением по времени), пилюли, порошки, гранулы, эликсиры, настойки, суспензии, сиропы и эмульсии. Соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) также могут быть составлены для внутривенного (болюсного или инфузионного), интраперитонеального, местного, подкожного, внутримышечного или трансдермального (например, пластыри) введения, в каждом случае с использованием форм, известных специалистам в области фармацевтики.

[1055] Лекарственная форма согласно настоящему описанию может быть в форме водного раствора, содержащего водный носитель. Компонент водного носителя может содержать воду и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Подходящие приемлемые вспомогательные вещества включают вещества, выбранные из группы, состоящей из агентов для повышения растворимости, хелатообразующих агентов, консервантов, регуляторов тоничности, агентов для изменения вязкости/суспендирующих агентов, буферов и агентов, модифицирующих pH, а также их смеси.

[1056] Можно использовать любой подходящий агент для повышения растворимости. Примеры агента для повышения растворимости включают циклодекстрин, а также агенты, выбранные из группы, состоящей из гидроксипропил-β-циклодекстрина, метил-β-циклодекстрина, статистически метилированного β-циклодекстрина, этилированного β-циклодекстрина, триацетил-β-циклодекстрина, перацетилированного β-циклодекстрина, карбоксиметил-β-циклодекстрина, гидроксиэтил-β-циклодекстрина, 2-гидрокси-3-(триметиламмонио)пропил-β-циклодекстрина, глюкозил-β-циклодекстрина, сульфатированного β-циклодекстрина (S-β-CD), мальтозил-β-циклодекстрина, сульфобутилового эфира β-циклодекстрина, разветвленного β-циклодекстрина, гидроксипропил-γ-циклодекстрина, статистически метилированного γ-циклодекстрина и триметил-γ-циклодекстрина, а также их смеси.

[1057] Можно использовать любой подходящий хелатообразующий агент. Примеры подходящего хелатообразующего агента включают агенты, выбранные из группы, состоящей из этилендиаминтетрауксусной кислоты и ее солей с металлами, эдетата динатрия, эдетата тринатрия и эдетата тетранатрия, а также их смеси.

[1058] Можно использовать любой подходящий консервант. Примеры консервантов включают консерванты, выбранные из группы, состоящей из четвертичных аммониевых солей, таких как галогениды бензалкония (предпочтительно хлорид бензалкония), глюконата хлоргексидина, хлорида бензетония, хлорида цетилпиридиния, бензилбромида, нитрата фенилртути, ацетата фенилртути, неодеканоата фенилртути, мертиолата, метилпарабена, пропилпарабена, сорбиновой кислоты, сорбата калия, бензоата натрия, пропионата натрия, этил-п-гидроксибензоата, пропиламинопропилбигуанида, бутил-п-гидроксибензоата и сорбиновой кислоты, а также их смеси.

[1059] В некоторых вариантах реализации примеры консервантов включают консерванты, выбранные из группы, состоящей из четвертичных аммониевых солей, таких как галогениды

бензалкония (предпочтительно хлорид бензалкония), глюконата хлоргексидина, хлорида бензетония, хлорида цетилпиридиния, бензилбромида, нитрата фенилртути, мертиолата, метилпарабена, пропилпарабена, сорбиновой кислоты, сорбата калия, бензоата натрия, пропионата натрия, этил-п-гидроксибензоата, пропиламинопропилбигуанида, бутил-п-гидроксибензоата и сорбиновой кислоты, а также их смеси.

[1060] Водный носитель также может содержать регулятор тоничности для регулирования тоничности (осмотического давления). Регулятор тоничности может быть выбран из группы, состоящей из гликоля (такого как пропиленгликоль, диэтиленгликоль, триэтиленгликоль), глицерина, декстрозы, глицерина, маннита, хлорида калия и хлорида натрия, а также их смесей. В некоторых вариантах реализации регулятор тоничности выбран из группы, состоящей из гликоля (такого как пропиленгликоль, триэтиленгликоль), глицерина, декстрозы, глицерина, маннита, хлорида калия и хлорида натрия, а также их смесей.

[1061] Водный носитель также может содержать агент для изменения вязкости/суспендирующий агент. Подходящие агенты для изменения вязкости/суспендирующие агенты включают агенты, выбранные из группы, состоящей из производных целлюлозы, таких как метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, полиэтиленгликолей (таких как полиэтиленгликоль 300, полиэтиленгликоль 400), карбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и поперечно-сшитых полимеров акриловой кислоты (карбомеров), таких как полимеры акриловой кислоты, поперечно-сшитые с полиалкениловыми эфирами или дивинилгликолем (карбополы, такие как карбопол 934, карбопол 934P, карбопол 971, карбопол 974 и карбопол 974P), а также их смеси.

[1062] Для доведения лекарственной формы до приемлемого значения pH (обычно до диапазона pH от примерно 5,0 до примерно 9,0, более предпочтительно от примерно 5,5 до примерно 8,5, в частности, от примерно 6,0 до примерно 8,5, от примерно 7,0 до примерно 8,5, от примерно 7,2 до примерно 7,7, от примерно 7,1 до примерно 7,9 или от примерно 7,5 до примерно 8,0), лекарственная форма может содержать агент, модифицирующий pH. Агент, модифицирующий pH, обычно представляет собой неорганическую кислоту или гидроксид металла, выбранный из группы, состоящей из гидроксида калия, гидроксида натрия и хлористоводородной кислоты и их смесей, и предпочтительно представляет собой гидроксид натрия и/или хлористоводородную кислоту. Указанные кислотные и/или основные агенты, модифицирующие pH, добавляют для доведения лекарственной формы до

требуемого приемлемого диапазона pH. Поскольку может не быть необходимо использовать и кислоту, и основание (в зависимости от лекарственной формы), то добавление одного из кислоты или основания может быть достаточным для доведения смеси до требуемого диапазона pH.

[1063] Водная среда также может содержать буферный агент для стабилизации pH. При его использовании, буфер выбран из группы, состоящей из фосфатного буфера (такого как дигидрофосфат натрия и гидрофосфат динатрия), боратного буфера (такого как борная кислота или ее соли, включая тетраборат динатрия), цитратного буфера (такого как лимонная кислота или ее соли, включая цитрат натрия) и ε-аминокапроновой кислоты, а также их смесей.

[1064] Лекарственная форма может дополнительно содержать смачивающий агент. Подходящие классы смачивающих агентов включают таковые, выбранные из группы, состоящей из блок-сополимеров полиоксипропилена-полиоксиэтилена (полоксамеров), полиэтоксилированных эфиров касторовых масел, полиоксиэтилированных сложных эфиров сорбитана (полисорбатов), полимеров оксиэтилированного октилфенола (тилоксапол), полиоксил-40-стеарата, сложных эфиров гликолей и жирных кислот, сложных глицериловых эфиров жирных кислот, сложных жирных эфиров сахарозы и сложных жирных эфиров полиоксиэтилена, а также их смеси.

[1065] Пероральные композиции обычно содержат инертный разбавитель или съедобный фармацевтически приемлемый носитель. Они могут быть заключены в желатиновые капсулы или спрессованы в таблетки. Для перорального терапевтического введения, активное соединение может быть заключено во вспомогательные вещества и использовано в форме таблеток, пастилок или капсул. Пероральные композиции также могут быть получены с использованием жидкого носителя для применения в виде жидкостей для полоскания рта, в таком случае предложенное соединение в жидком носителе применяют перорально, полощут и сплевывают или проглатывают. В состав композиции могут быть включены фармацевтически совместимые связующие агенты и/или адъюванты. Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и т.п. могут содержать любой из следующих ингредиентов или соединений схожего свойства: связующее вещество, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; вспомогательное вещество, такое как крахмал или лактоза, агент для улучшения распадаемости таблеток, такой как альгиновая кислота, Primogel или кукурузный крахмал; смазывающее вещество, такое как стеарат магния или

Sterotes; глидант, такой как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или ароматизатор, такой как перечная мята, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор.

[1066] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания, предложена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение любой из формул, описанных в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

[1067] Композиции согласно настоящему описанию могут быть в форме, подходящей для перорального применения (например, в форме таблеток, пастилок для рассасывания, твердых или мягких капсул, водных или масляных суспензий, эмульсий, диспергируемых порошков или гранул, сиропов или эликсиров), для местного применения (например, в форме кремов, мазей, гелей или водных или масляных растворов или суспензий), для введения посредством ингаляции (например, в форме тонкоизмельченного порошка или жидкого аэрозоля), для введения посредством инсуфляции (например, в форме тонкоизмельченного порошка) или для парентерального введения (например, в форме стерильного или масляного раствора для внутривенного, подкожного, внутримышечного, интраперитонеального или внутримышечного введения доз или в форме суппозитория для ректального введения доз).

[1068] Композиции согласно настоящему описанию могут быть получены обычными способами с применением обычных фармацевтических вспомогательных веществ, известных в данной области техники. Так, композиции, предназначенные для перорального применения, могут содержать, например, один или более окрашивающих агентов, подсластителей, ароматизаторов и/или консервантов.

[1069] Терапевтически эффективное количество соединения любой из формул, описанных в настоящем документе, для применения в терапии представляет собой количество, достаточное для лечения или предотвращения патологического состояния, связанного с PI3K, упомянутого в настоящем документе, замедления его прогрессирования и/или уменьшения симптомов, связанных с указанным патологическим состоянием.

[1070] Терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) для применения в терапии представляет собой количество, достаточное для лечения патологического состояния, связанного с PI3K, упомянутого в настоящем документе, замедления его прогрессирования и/или уменьшения симптомов, связанных с указанным патологическим состоянием.

[1071] Размер дозы соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) для терапевтических или профилактических целей закономерно варьируется в зависимости от природы и тяжести патологических состояний, возраста и пола животного или пациента, а также от способа введения, в соответствии с общеизвестными принципами медицины.

Способы применения

[1072] В некоторых аспектах настоящего описания предложен способ модулирования активности PI3K (например, PI3Kα) (например, *in vitro* или *in vivo*), включающий приведение в контакт клетки с терапевтически эффективным количеством соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли.

[1073] В некоторых аспектах настоящего описания предложен способ лечения или предотвращения заболевания или нарушения, описанного в настоящем документе, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции согласно настоящему описанию.

[1074] В некоторых аспектах настоящего описания предложен способ лечения заболевания или нарушения, описанного в настоящем документе, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции согласно настоящему описанию.

[1075] В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение связано с вовлеченной активностью PI3K. В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение, в которое вовлечена активность PI3K.

[1076] В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение представляет собой рак.

[1077] В некоторых вариантах реализации рак выбран из острого лимфобластного лейкоза (ALL), острого миелоидного лейкоза (AML), адренокортикальной карциномы, рака на фоне СПИДа, лимфомы на фоне СПИДа, анального рака, астроцитомы, базально-клеточной карциномы, рака желчных протоков, рака мочевого пузыря, рака кости, остеосаркомы, злокачественной фиброзной гистиоцитомы, опухолей головного мозга, рака молочной железы, бронхиальных опухолей, лимфомы Беркитта, карциноидной опухоли, рака с

неизвестной первичной локализацией, сердечных опухолей (сердца), атипичной тератоидной/рабдоидной опухоли, первичной лимфомы ЦНС, рака шейки матки, холангиокарциномы, хордомы, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронического миелогенного лейкоза (CML), колоректального рака, краниофарингиомы, кожной t-клеточной лимфомы, грибовидного микоза, синдрома Сезари, протоковой карциномы in situ (DCIS), эмбриональных опухолей, медуллобластомы, рака эндометрия, эпендимомы, рака пищевода, эстезионейробластомы, саркомы Юинга, экстракраниальной эмбрионально-клеточной опухоли, внегонадной эмбриональноклеточной опухоли, рака фаллопиевой трубы, рака желчного пузыря, рака желудка, желудочно-кишечной карциноидной опухоли, злокачественных желудочно-кишечных стромальных опухолей (GIST), эмбрионально-клеточных опухолей, гестационной трофобластической болезни, лейкоза ворсистых клеток, рака головы и шеи, гепатоцеллюлярного рака, гистиоцитоза из клеток Лангерганса, лимфомы Ходжкина, опухолей островковых клеток, панкреатических нейроэндокринных опухолей, саркомы Капоши, рака почки, рака гортани, лейкоза, рака печени, рака легкого, лимфомы, рака груди у мужчин, интраокулярной меланомы, карциномы из клеток Меркеля, злокачественной мезотелиомы, метастатического рака, метастатического плоскоклеточного рака шеи, карциномы срединного тракта с изменениями гена nut, рака полости рта, синдрома множественной эндокринной неоплазии, множественной миеломы/новообразований из плазматических клеток, миелодиспластических синдромов, миелодиспластических неоплазм, миелопролиферативных неоплазм, хронической миелопролиферативной неоплазии, рака носовой полости и околоносовых пазух, рака носоглотки, нейробластомы, неходжкинской лимфомы, немелкоклеточного рака легких, рака ротовой полости, рака губ и ротовой полости, рака ротоглотки, злокачественной фиброзной гистиоцитомы кости, рака яичника, рака поджелудочной железы, панкреатических нейроэндокринных опухолей (опухолей островковых клеток), папилломатоза, параганглиомы, рака околоносовых пазух и носовой полости, рака паращитовидной железы, пенильного рака, фарингеального рака, феохромоцитомы, опухоли гипофиза, новообразования из плазматических клеток, множественной миеломы, плевролегочной бластомы, первичной лимфомы центральной нервной системы (ЦНС), первичного перионеального рака, рака предстательной железы, ректального рака, рецидивирующего рака, почечно-клеточного рака (почки), ретинобластомы, рабдомиосаркомы, рака слюнной железы, саркомы, сосудистых опухолей у детей, рака кожи, мелкоклеточного рака легкого, рака тонкого кишечника, саркомы мягкой

ткани, плоскоклеточной карциномы кожи, тестикулярного рака, рака ротоглотки, гипофарингеального рака, тимомы, карциномы вилочковой железы, рака щитовидной железы, трахеобронхиальных опухолей, переходно-клеточного рака почечной лоханки и мочеточника, рака уретры, саркомы матки, вагинального рака, сосудистых опухолей, рака вульвы и опухоли Вильмса.

[1078] В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак эндометрия, рак молочной железы, плоскоклеточный рак пищевода, плоскоклеточную карциному шейки матки, аденокарциному шейки матки, колоректальную аденокарциному, уротелиальную карциному мочевого пузыря, глиобластому, рак яичника, немелкоклеточный рак легкого, пищеводно-желудочный рак, опухоль оболочки нерва, плоскоклеточную карциному головы и шеи, меланому, пищеводно-желудочную аденокарциному, саркому мягкой ткани, рак предстательной железы, фиброламеллярную карциному, гепатоцеллюлярную карциному, диффузную глиому, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, холангиокарциному, В-клеточную лимфому, мезотелиому, адренокортикальную карциному, несветлоклеточную карциному почки, светлоклеточную карциному почки, эмбрионально-клеточную карциному, опухоль вилочковой железы, феохромоцитому, разнородную нейроэпителиальную опухоль, рак щитовидной железы, лейкоз или инкапсулированную глиому.

[1079] В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак молочной железы, рак предстательной железы или рак головного мозга.

[1080] В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак молочной железы. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак предстательной железы. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак головного мозга.

[1081] В некоторых вариантах реализации рак молочной железы представляет собой метастатический рак молочной железы. В некоторых вариантах реализации рак молочной железы представляет собой протоковую карциному in situ (DCIS). В некоторых вариантах реализации рак молочной железы представляет собой инвазивную протоковую карциному. В некоторых вариантах реализации рак молочной железы представляет собой трижды негативный рак молочной железы. В некоторых вариантах реализации рак молочной железы представляет собой медуллярную карциному. В некоторых вариантах реализации рак молочной железы представляет собой тубулярную карциному. В некоторых вариантах реализации рак молочной железы представляет собой слизеобразующую карциному. В некоторых вариантах реализации рак молочной железы представляет собой болезнь Педжета

молочной железы или соска. В некоторых вариантах реализации рак молочной железы представляет собой воспалительный рак молочной железы (IBC).

[1082] В некоторых вариантах реализации рак предстательной железы представляет собой аденокарциному. В некоторых вариантах реализации рак предстательной железы представляет собой мелкоклеточную карциному. В некоторых вариантах реализации рак предстательной железы представляет собой нейроэндокринную опухоль. В некоторых вариантах реализации рак предстательной железы представляет собой переходно-клеточную карциному. В некоторых вариантах реализации рак предстательной железы представляет собой саркому.

[1083] В некоторых вариантах реализации рак головного мозга представляет собой нейрому слухового нерва. В некоторых вариантах реализации рак головного мозга представляет собой астроцитому. В некоторых вариантах реализации рак головного мозга представляет собой метастаз в головной мозг. В некоторых вариантах реализации рак головного мозга представляет собой карциному хороидного сплетения. В некоторых вариантах реализации рак головного мозга представляет собой краниофарингиому. В некоторых вариантах реализации рак головного мозга представляет собой эмбриональную опухоль. В некоторых вариантах реализации рак головного мозга представляет собой эпендимому. В некоторых вариантах реализации рак головного мозга представляет собой глиобластому. В некоторых вариантах реализации рак головного мозга представляет собой глиому. В некоторых вариантах реализации рак головного мозга представляет собой медуллобластому. В некоторых вариантах реализации рак головного мозга представляет собой менингиому. В некоторых вариантах реализации рак головного мозга представляет собой олигодендроглиому. В некоторых вариантах реализации рак головного мозга представляет собой опухоль головного мозга у детей. В некоторых вариантах реализации рак головного мозга представляет собой пинеобластому. В некоторых вариантах реализации рак головного мозга представляет собой опухоль гипофиза.

[1084] В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение, связанное с PI3K, включает, но не ограничиваясь ими, синдром CLOVES (врожденное липоматозное разрастание, сосудистые мальформации, эпидермальные невусы, сколиоз/скелетный и спинальный синдром), синдром избыточного роста, связанный с PIK3CA (PROS), рак молочной железы, рак головного мозга, рак предстательной железы, рак эндометрия, рак

желудка, лейкоз, лимфому, саркому, колоректальный рак, рак легкого, рак яичника, рак кожи или рак головы и шеи.

[1085] В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение, связанное с PI3K, представляет собой синдром CLOVES (врожденное липоматозное разрастание, сосудистые мальформации, эпидермальные невусы, сколиоз/скелетный и спинальный синдром).

[1086] В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение, связанное с PI3K, представляет собой синдром избыточного роста, связанный с PIK3CA (PROS).

[1087] В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение, связанное с PI3K, представляет собой рак молочной железы, рак головного мозга, рак предстательной железы, рак эндометрия, рак желудка, лейкоз, лимфому, саркому, колоректальный рак, рак легкого, рак яичника, рак кожи или рак головы и шеи.

[1088] В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение, связанное с PI3K, представляет собой рак молочной железы, рак головного мозга, рак предстательной железы, рак эндометрия, рак желудка, колоректальный рак, рак легкого, рак яичника, рак кожи или рак головы и шеи.

[1089] В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение, связанное с PI3K, представляет собой лейкоз, лимфому или саркому.

[1090] В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак эндометрия, рак головы и шеи или саркому.

[1091] В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак эндометрия. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак головы и шеи. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой саркому.

[1092] В некоторых вариантах реализации саркома представляет собой саркому мягкой ткани, остеосаркому, хондросаркому, саркому Юинга, гемангиоэндотелиому, ангиосаркому, фибросаркому, миофибросаркому, хордому, адамантиному, липосаркому, лейомиосаркому, злокачественную опухоль оболочки периферического нерва, рабдомиосаркому, синовиальную саркому или злокачественную солитарную фиброзную опухоль.

[1093] В некоторых вариантах реализации саркома представляет собой саркому мягкой ткани. В некоторых вариантах реализации саркома мягкой ткани представляет собой липосаркому, атимичную липоматозную опухоль, возвышающуюся дерматофибросаркому, злокачественную солитарную фиброзную опухоль, воспалительную миофибробластную опухоль, низкозлокачественную миофибробластную саркому, фибросаркому,

миксофибросаркому, низкозлокачественную фибромиксоидную саркому, гигантоклеточную опухоль мягких тканей, лейомиосаркому, злокачественную гломусную опухоль, рабдомиосаркому, гемангиоэндотелиому, ангиосаркому мягкой ткани, внескелетную остеосаркому, желудочно-кишечную стромальную опухоль, злокачественную желудочно-кишечную стромальную опухоль (GIST), злокачественную опухоль оболочки периферического нерва, злокачественную тритон-опухоль, злокачественную зернисто-клеточную опухоль, злокачественную оссифицирующую фибромиксоидную опухоль, стромальную саркому, миоэпителиальную карциному, злокачественную фосфатурическую мезенхимальную опухоль, синовиальную саркому, эпителиоидную саркому, альвеолярную мягкотканую саркому, светлоклеточную саркому мягкой ткани, внескелетную миксоидную хондросаркому, внескелетную саркому Юинга, десмопластическую мелкокруглоклеточную опухоль, внепочечную рабдоидную опухоль, околососудистую опухоль из эпителиоидных клеток, интимальную саркому, недифференцированную веретеноклеточную саркому, недифференцированную плеоморфную саркому, недифференцированную круглоклеточную саркому, недифференцированную эпителиоидную саркому или недифференцированную саркому, не указанную отдельно.

[1094] В некоторых аспектах настоящего описания предложен способ лечения или предупреждения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции согласно настоящему описанию.

[1095] В некоторых аспектах настоящего описания предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции согласно настоящему описанию.

[1096] В некоторых аспектах настоящего описания предложен способ лечения или предупреждения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции согласно настоящему описанию.

[1097] В некоторых аспектах настоящего описания предложен способ лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции согласно настоящему описанию.

[1098] В некоторых аспектах настоящего описания предложен способ лечения или предупреждения рака предстательной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции согласно настоящему описанию.

[1099] В некоторых аспектах настоящего описания предложен способ лечения рака предстательной железы у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции согласно настоящему описанию.

[1100] В некоторых аспектах настоящего описания предложен способ лечения или предупреждения рака головного мозга у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции согласно настоящему описанию.

[1101] В некоторых аспектах настоящего описания предложен способ лечения рака головного мозга у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции согласно настоящему описанию.

[1102] В некоторых аспектах настоящего описания предложено соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль для применения для модулирования активности PI3K (например, PI3Kα) (например, *in vitro* или *in vivo*).

[1103] В некоторых аспектах настоящего описания предложено соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль для

применения для лечения или предотвращения заболевания или нарушения, описанного в настоящем документе.

[1104] В некоторых аспектах настоящего описания предложено соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения заболевания или нарушения, описанного в настоящем документе.

[1105] В некоторых аспектах настоящего описания предложено соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения или предотвращения рака у субъекта, нуждающегося в этом.

[1106] В некоторых аспектах настоящего описания предложено соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом.

[1107] В некоторых аспектах настоящего описания предложено соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения или предотвращения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом.

[1108] В некоторых аспектах настоящего описания предложено соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом.

[1109] В некоторых аспектах настоящего описания предложено соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения или предотвращения рака предстательной железы у субъекта, нуждающегося в этом.

[1110] В некоторых аспектах настоящего описания предложено соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения рака предстательной железы у субъекта, нуждающегося в этом.

[1111] В некоторых аспектах настоящего описания предложено соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения или предотвращения рака головного мозга у субъекта, нуждающегося в этом.

[1112] В некоторых аспектах настоящего описания предложено соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения рака головного мозга у субъекта, нуждающегося в этом.

[1113] В некоторых аспектах настоящего описания предложено применение соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для модулирования активности PI3K (например, PI3Kα) (например, *in vitro* или *in vivo*).

[1114] В некоторых аспектах настоящего описания предложено применение соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания или нарушения, описанного в настоящем документе.

[1115] В некоторых аспектах настоящего описания предложено применение соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, описанного в настоящем документе.

[1116] В некоторых аспектах настоящего описания предложено применение соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения или предотвращения рака у субъекта, нуждающегося в этом.

[1117] В некоторых аспектах настоящего описания предложено применение соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом.

[1118] В некоторых аспектах настоящего описания предложено применение соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения или предотвращения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом.

[1119] В некоторых аспектах настоящего описания предложено применение соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения рака молочной железы у субъекта, нуждающегося в этом.

[1120] В некоторых аспектах настоящего описания предложено применение соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения или предотвращения рака предстательной железы у субъекта, нуждающегося в этом.

[1121] В некоторых аспектах настоящего описания предложено применение соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения рака предстательной железы у субъекта, нуждающегося в этом.

[1122] В некоторых аспектах настоящего описания предложено применение соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения или предотвращения рака головного мозга у субъекта, нуждающегося в этом.

[1123] В некоторых аспектах настоящего описания предложено применение соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения рака головного мозга у субъекта, нуждающегося в этом.

[1124] В настоящем описании предложены соединения, которые действуют как модуляторы активности PI3K. Таким образом, в настоящем описании предложен способ модулирования активности PI3K *in vitro* или *in vivo*, включающий приведение в контакт клетки с терапевтически эффективным количеством соединения или его фармацевтически приемлемой соли, определение которых представлено в настоящем документе.

[1125] В некоторых вариантах реализации модулирование PI3K представляет собой ингибирование PI3K.

[1126] В некоторых вариантах реализации ингибитор PI3K представляет собой соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации ингибитор PI3K представляет собой ингибитор PI3Kα. В некоторых вариантах реализации ингибитор PI3K представляет собой ингибитор мутанта PI3KA H1047R. В некоторых вариантах реализации ингибитор PI3K является альфа/бета неселективным. В некоторых вариантах реализации ингибитор PI3K является альфа-селективным. В некоторых вариантах реализации ингибитор PI3K является бета-селективным.

[1127] Эффективность соединений согласно настоящему описанию может быть определена с помощью принятых в данной отрасли анализов/моделей заболеваний в соответствии со стандартной практикой их толкования, как описано в данной области техники, и они находятся в известном уровне техники.

[1128] В настоящем описании также предложен способ лечения заболевания или нарушения, в которое вовлечена активность PI3K, у пациента, нуждающегося в таком лечении, указанный способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе.

[1129] В настоящем описании предложен способ модулирования активности аллостерического активного сайта PI3Kα, причем указанное модулирование вызывают посредством направленного воздействия на периферический сайт. В некоторых вариантах реализации на периферический сайт направленно воздействуют, используя агент, выбранный из низкомолекулярного соединения, пептида, пептидомиметка, белка, миметика белка, нуклеиновой кислоты, антитела, конъюгата антитела и лекарственного соединения, нуклеопротеинового комплекса, иммунотерапии или их комбинации.

[1130] В некоторых вариантах реализации указанный агент связывает эпитоп периферического сайта, выбранный из: (a) a) эпитопа, который содержит по меньшей мере два смежных или несмежных остатка с SEQ ID NO: 2 или b) эпитопа, который содержит по меньшей мере два смежных или несмежных остатка с SEQ ID NO: 3.

[1131] В некоторых вариантах реализации указанный агент связывает эпитоп периферического сайта, выбранный из: (a) эпитопа, который содержит по меньшей мере один остаток SEQ ID NO: 2, причем по меньшей мере один остаток представляет собой: Cys901, Cys905, Thr908, Phe909, Phe954, Thr957, Phe960, Leu961, Ile964, Phe977, Phe980, Gln981, Cys984, Met1043, Ala1046 или His1047; или (b) эпитопа, который содержит по меньшей мере один остаток SEQ ID NO: 3, причем по меньшей мере один остаток представляет собой: Cys901, Cys905, Thr908, Phe909, Phe954, Thr957, Phe960, Leu961, Ile964, Phe977, Phe980, Gln981, Cys984, Met1043, Ala1046 или Arg1047.

Способы введения

[1132] Соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih) или (II) или фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения, можно вводить субъекту любым обычным способом введения, системно/периферически или местно (т.е. в месте требуемого действия).

[1133] Способы введения включают, но не ограничиваясь ими, пероральный (например, проглатывание); трансбуккальный; сублингвальный; трансдермальный (включая, например, с

помощью пластыря, повязки и т.д.); трансмукозальный (включая, например, с помощью пластыря, повязки и т.д.); интраназальный (например, в виде назального спрея); офтальмологический (например, в виде глазных капель); пульмональный (например, посредством ингаляционной или инсуфляционной терапии с использованием, например, аэрозоля, например, через рот или нос); ректальный (например, с помощью суппозитория или клизмы); вагинальный (например, с помощью пессария); парентеральный, например, посредством инъекции, включая подкожную, внутрикожную, внутримышечную, внутривенную, внутриартериальную, интракардиальную, интратекальную, интраспинальную, интракапсулярную, субкапсулярную, интраорбитальную, интраперитонеальную, интратрахеальную, субкутикулярную, внутрисуставную, субарахноидальную и интрастернальную; посредством имплантации депо или резервуара, например, подкожно или внутримышечно.

ПРИМЕРЫ

[1134] В примерах синтезировали и испытывали иллюстративные соединения формулы (I). Следует понимать, что соединения формулы (I) могут быть превращены в соответствующие фармацевтически приемлемые соли указанных соединений обычными способами в данной области техники (например, омылением сложного эфира до соли карбоновой кислоты или гидролизом амида с получением соответствующей карбоновой кислоты и последующим превращением карбоновой кислоты в соль карбоновой кислоты).

[1135] Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) записывали при 400 МГц или 300 МГц, в соответствии с указанием, и при 300,3 K, если не указано иное; химические сдвиги (δ) записывали в миллионных долях (м.д.). Спектры записывали на приборе Bruker или Varian, используя 8, 16 или 32 скана.

[1136] Хроматограммы и спектры ЖХ-МС записывали на приборе Agilent 1200 или Shimadzu LC-20 AD&MS 2020, используя колонку C-18, такую как Luna-C18 2,0x30 мм или Xbridge Shield RPC18 2,1x50 мм. Объем ввода проб составлял 0,7 – 8,0 мкл, а скорость потока обычно составляла 0,8 или 1,2 мл/мин. В качестве методов обнаружения использовали диодно-матричный детектор (DAD) или испарительный детектор светорассеяния (ИДСР), а также электрораспылительную ионизацию в режиме положительно заряженных ионов. Диапазон МС составлял 100 - 1000 Да. В качестве растворителей использовали градиенты воды и ацетонитрила, причем оба содержали модификатор (обычно 0,01 – 0,04%), такой как

трифторуксусная кислота или карбонат аммония.

[1137] Сокращения:

МС 4А	Молекулярные сита 4 ангстрем
ACN	Ацетонитрил
AcOH или (OAc)	Уксусная кислота
водн.	Водный
АДФ	Аденозиндифосфат
АТФ	Аденозинтрифосфат
$CDCl_3$	Хлороформ-*d*
$CHCl_3$	Хлороформ
CO	Монооксид углерода
CuI	Иодид меди (I)
ДХЭ	1,2-дихлорэтан
ДХМ	Дихлорметан
DIPEA, DIEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMAP	4-диметиламинопиридин
ДМФА	N,N-диметилформамид
ДМСО	Диметилсульфоксид
ДМСО-d_6	Гексадейтериодиметилсульфоксид
DPPF или dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
EDCI	N-(3-диметиламинопропил)-N′-этилкарбодиимид
э.и.	Энантиомерный избыток
экв.	Эквиваленты
ЭР/МС	Масс-спектрометрия с электрораспылением
EtI	Этилиодид

EtOAc	Этилацетат
EtOH	Этанол
FA	Муравьиная кислота
ч, час(ы)	Час(ы)
HEPES	4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота
^{1}H ЯМР	Спектроскопия протонного ядерного магнитного резонанса
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
ЖХ-МС	Жидкостная хроматомасс-спектрометрия
LiHMDS	Бис(триметилсилил)амид лития
m-CPBA	*мета*-хлорпероксибензойная кислота
MeCN	Ацетонитрил
MeOH	Метанол
мин	Минута(ы)
n-BuLi	н-Бутиллитий
NaOAc	Ацетат натрия
NaHMDS	Бис(триметилсилил)амид натрия
пет. эфир или ПЭ	Петролейный эфир
PIP2	Фосфатидилинозит-4,5-бифосфат
PPh_3	Трифенилфосфин
м.д.	Частей на миллион
RM	Реакционная смесь
комн. т-ра	Комнатная температура
насыщ.	Насыщенный
СЖХ	Сверхкритическая жидкостная хроматография

t-BuOK	Трет-бутоксид калия
ТЭА	Триэтиламин
Tf_2O	Трифторметансульфоновый ангидрид
ТФК	Трифторуксусная кислота
ТГФ	Тетрагидрофуран
$Ti(i\text{-}PrO)_4$	Изопропоксид титана (IV)
ТСХ	Тонкослойная хроматография

[1138] Таблицы 4 и 5. Колонки и элюенты для очистки методом хиральной СЖХ

Таблица 4: Хиральные СЖХ колонки

	Описание колонки
A	Daicel Chiracel OD-H, 21 x 250 мм, 5 мкм
B	Daicel Chiralcel OD-H, 21 x 150 мм, 5 мкм
C	Daicel Chiralcel OJ-H, 21 x 150 мм, 5 мкм
D	Daicel Chiralpak AD-H, 21 x 150 мм, 5 мкм
E	Daicel Chiralpak AS-H, 21 x 150 мм, 5 мкм
F	Daicel Chiralpak IH, 20 x 250 мм, 5 мкм
G	Lux Cellulose-2 AD-H, 21 x 250 мм
H	Lux Cellulose-2, 21 x 250 мм
I	Daicel Chiralpak AD-H, 20 x 250 мм, 5 мкм
J	Daicel Chiralpak AD-H, 30 x 250 мм, 5 мкм
K	Daicel Chiralpak AS-H, 20 x 250 мм, 5 мкм
L	Daicel Chiralpak IA, 20 x 250 мм, 5 мкм
M	Daicel Chiralpak IC, 20 x 250 мм, 5 мкм
N	Daicel Chiralpak ID, 20 x 250 мм, 5 мкм

Таблица 5: Элюенты для СЖХ

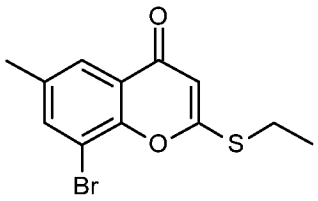
	Хроматографический элюент
1	15% MeOH : 85% CO2
2	20% MeOH : 80% CO2
3	25% MeOH : 75% CO2
4	30% MeOH : 70% CO2
5	40% MeOH : 60% CO2
6	5-50% MeOH (мас./0,1% водн. NH3) в CO2
7	35% MeOH (мас./0,1% водн. NH3) : 65% CO2
8	50% MeOH (мас./0,1% водн. NH3) : 50% CO2
9	55% MeOH (мас./0,1% водн. NH3) : 45% CO2
10	25% MeOH (мас./0,2% DMEA) : 75% CO2
11	30% MeOH (мас./0,2% DMEA) : 70% CO2
12	35% MeOH (мас./0,2% DMEA) : 65% CO2
13	40% MeOH (мас./0,2% DMEA) : 60% CO2
14	15% MeOH (мас./0,5% DMEA) : 85% CO2

O	Daicel Chiralpak IG, 30 x 250 мм, 5 мкм
P	Daicel Chiralpak OD-H, 20 x 250 мм, 5 мкм
Q	Daicel Chiralpak OJ-H, 20 x 250 мм, 5 мкм
R	Daicel Chiralpak AD, 50 x 250 мм, 10 мкм
S	Daicel Chiralpak AS, 50 x 250 мм, 10 мкм
T	Regis(S,S)Whelk-O1, 25 x 250 мм, 10 мкм
U	Daicel Chiralpak AS, 30 x 250 мм, 10 мкм
V	Daicel Chiralpak AD-H, 30 x 250 мм, 5 мкм
W	Daicel Chiralpak OD-H, 30 x 250 мм, 5 мкм
X	Daicel Chiralpak AD, 30 x 250 мм, 10 мкм
Y	Daicel ChiralCel OD, 30 x 250 мм, 10 мкм
Z	Daicel ChiralCel OD-H, 30 x 250 мм, 5 мкм
AA	Daicel ChiralCel OJ, 30 x 250 мм; 10 мкм
AB	Daicel ChiralCel OJ-H, 30 x 250 мм; 5 мкм
AC	Daicel Chiralpak IC, 30 x 250 мм, 10 мкм
AD	Daicel Chiralpak OJ, 30 x 250 мм, 10 мкм
AE	Daicel ChiralCel AS, 30 x 250 мм, 10 мкм
AF	Daicel Chiralpak OD, 30 x 250 мм, 10 мкм
AG	(s,s) WHELK-O1 (250 x 30 мм, 5 мкм)

15	20% MeOH (мас./0,5% DMEA) : 80% CO2
16	25% MeOH (мас./0,5% DMEA) : 75% CO2
17	30% MeOH (мас./0,5% DMEA) : 70% CO2
18	35% MeOH (мас./0,5% DMEA) : 65% CO2
19	40% MeOH (мас./0,5% DMEA) : 60% CO2
20	50% MeOH (мас./0,5% DMEA) : 50% CO2
21	20% EtOH (мас./0,1% водн. NH3) : 80% CO2
22	25% EtOH (мас./0,1% водн. NH3) : 75% CO2
23	30% EtOH (мас./0,1% водн. NH3) : 70% CO2
24	35% EtOH (мас./0,1% водн. NH3) : 65% CO2
25	40% EtOH (мас./0,1% водн. NH3) : 60% CO2
26	45% EtOH (мас./0,1% водн. NH3) : 55% CO2
27	55% EtOH (мас./0,1% водн. NH3) : 45% CO2
28	60% EtOH (мас./0,1% водн. NH3) : 40% CO2
29	10% EtOH (мас./0,2% DMEA) : 90% CO2
30	35% EtOH (мас./0,2% DMEA) : 65% CO2
31	30% EtOH (мас./0,5% DMEA) : 70% CO2
32	40% EtOH (мас./0,5% DMEA) : 60% CO2
33	35% ИПС (мас./0,2% DMEA) : 65% CO2
34	40% ИПС (мас./0,2% DMEA) : 60% CO2
35	30 % ИПС (мас./0,5% DMEA) : 70% CO2
36	35% ИПС (мас./0,5% DMEA) : 65% CO2
37	55% ИПС (мас./0,1% водн. NH3) : 45% CO2

38	40% MeOH (мас./0,1% водн. NH3) : 60% CO2

[1139] Промежуточное соединение 1: 8-Бром-2-этилсульфанил-6-метилхромен-4-он



Стадия 1: 2-бром-4-метилфенилацетат. Смесь 2-бром-4-метилфенола (300 г, 1,60 моль) и пиридина (152 г, 1,92 моль) в ДХМ (2,4 л) добавляли ацетилхлорид (151 г, 1,92 моль) при 0 °C и перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. Разбавляли смесь водой (1500 мл) и доводили до pH = 5 с помощью HCl (2 M), затем экстрагировали ДХМ (500 мл x 3). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (250 мл x2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде маслянистого вещества (400 г, неочищенный). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 2,24 (с, 3 H), 2,25 (с, 3 H), 6,91 (д, *J*=8,4 Гц, 2 H), 7,01-7,02 (м, 2 H), 7,33 (с, 1 H).

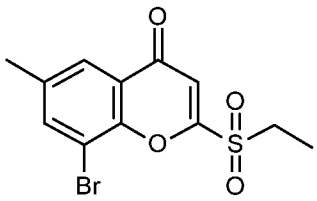
Стадия 2: 1-(3-бром-2-гидрокси-5-метилфенил)этанон. Смесь (2-бром-4-метилфенил)ацетата (50 г, 218 ммоль) и $AlCl_3$ (102 г, 764 ммоль) 3 раза дегазировали и продували N_2, и перемешивали при 140 °C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры разбавляли реакционную смесь ДХМ (30 мл), по каплям вливали в H_2O (150 мл) при 0 °C. Фильтровали полученную смесь, экстрагировали водную фазу ДХМ (150 мл x2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Растирали остаток с петролейным эфиром (150 мл x2) с получением продукта в виде твердого вещества (30 г, 52%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 2,30 (с, 3 H), 2,68 (с, 3 H), 7,73 (с, 1 H), 7,33 (с, 1 H), 12,64 (с, 1 H).

Стадия 3: 8-бром-4-гидрокси-6-метилхромен-2-тион. В раствор 1-(3-бром-2-гидрокси-5-метилфенил)этанона (65 г, 284 ммоль) в ТГФ (800 мл) добавляли NaHMDS (851 мл, 1 M) при -50 °C в течение 30 минут, нагревали до -5 – 0 °C и перемешивали в течение 1 часа. В полученную смесь по каплям добавляли CS_2 (64,8 г, 851 ммоль) при -20 °C в течение 1 часа, нагревали до 25 °C и перемешивали еще 16 часов. Гасили реакцию с помощью H_2SO_4 (800 мл, 15%) при -50 °C в течение 1 часа, нагревали до комнатной температуры и экстрагировали EtOAc (1 л x2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (1 л),

сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Растирали остаток с EtOAc (0,5 л) с получением продукта в виде твердого вещества (210 г, неочищенный, выход: 64%, чистота: 76%).

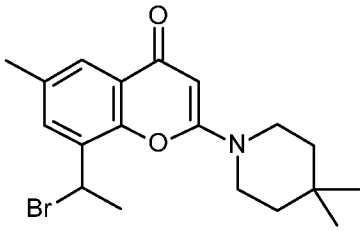
Стадия 4: 8-бром-2-этилсульфанил-6-метилхромен-4-он. Смесь 8-бром-4-гидрокси-6-метилхромен-2-тиона (20,0 г, 73,8 ммоль), EtI (46,0 г, 295 ммоль) и K_2CO_3 (12,2 г, 88,5 ммоль) в ацетоне (200 мл) перемешивали при 60 °C в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры разбавляли смесь водой (200 мл), экстрагировали ДХМ (200 мл x2). Объединенный экстракт концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 20%-40% EtOAc в петролейном эфире с получением 8-бром-2-этилсульфанил-6-метилхромен-4-она (14,6 г, 66%) в виде смолистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,51 (т, *J*=7,2 Гц, 3 H), 2,45 (с, 3 H), 3,22 (к, *J*=7,2 Гц, 2 H), 6,32 (с, 1 H), 7,70 (с, 1 H), 7,93 (с, 1 H). МС ЭР+ *m/z* 301 $[M+H]^+$.

[1140] Промежуточное соединение 2: 8-Бром-2-этилсульфонил-6-метилхромен-4-он



В смесь 8-бром-2-этилсульфанил-6-метилхромен-4-она (9,5 г, 31,7 ммоль) в ДХМ (150 мл) по частям добавляли *m*-CPBA (13,7 г, 63,5 ммоль, чистота 80%) при 10 °C, затем нагревали до 25 °C и перемешивали в течение 16 часов. Полученную смесь и еще одну партию (5,1 г) охлаждали до -15 °C и фильтровали. Осадок на фильтре промывали холодным ДХМ (20 мл x3). Промывали фильтрат насыщенным раствором $Na_2S_2O_4$ (300 мл x2), насыщенным раствором $NaHCO_3$ (300 мл x2) и концентрировали с получением 8-бром-2-этилсульфонил-6-метилхромен-4-она (16,1 г, неочищенный) в виде твердого вещества. МС ЭР+ *m/z* 333 $[M+H]^+$.

[1141] Промежуточное соединение 3: 8-(1-Бромэтил)-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-он



Стадия 1: 8-бром-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-он. В смесь 8-бром-2-этилсульфонил-6-метилхромен-4-она (11,0 г, неочищенный) и 4,4-диметилпиперидина (7,46 г, 49,8 ммоль, соль HCl) в ДХМ (200 мл) по каплям добавляли DIPEA (17,2 г, 133 ммоль) при 5-10 °C и перемешивали при 20 °C в течение 16 часов. Полученную смесь объединяли с еще одной партией (5 г) и промывали водой (300 мл x2), затем насыщенным солевым раствором (250 мл x2). Сушили экстракт над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 25%-80% EtOAc в петролейном эфире с получением продукта в виде смолистого вещества (14,2 г, 84%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,06 (с, 6 H), 1,50-1,55 (м, 4 H), 2,42 (с, 3 H), 3,55-3,64 (м, 4 H), 5,53 (с, 1 H), 7,58 (д, *J*=1,6 Гц, 1 H), 7,90 (д, *J*=1,6 Гц, 1 H).

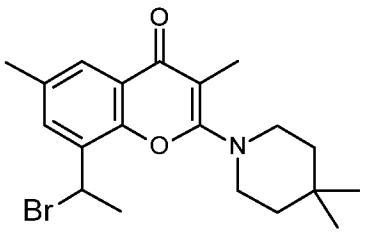
Стадия 2: 8-ацетил-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-он. Смесь 8-бром-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-она (9,0 г, 25,7 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (902 мг, 1,28 ммоль) и трибутил(1-этоксивинил)станнана (11,1 г, 30,8 ммоль) в диоксане (100 мл) перемешивали при 95 °C в атмосфере N_2 в течение 16 часов. В полученную смесь добавляли HCl (12 мл, 2 M) и перемешивали при 50 °C в течение 0,5 часа. Полученную смесь объединяли с еще одной партией (5 г), добавляли насыщенный раствор KF (200 мл) и перемешивали при 20 °C в течение 0,5 часа. Фильтровали полученную серую суспензию. Осадок на фильтре промывали EtOAc (50 мл x3). Экстрагировали водную фазу EtOAc (200 мл x2). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (250 мл), фильтровали, концентрировали и растирали с PE/EtOAc (200 мл/15 мл) с получением продукта (8,2 г). Маточный раствор концентрировали и растирали с PE/EtOAc (100 мл/5 мл) с получением продукта (3,53 г), объединяли с получением совокупного продукта (11,73 г, 92%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_4) δ м.д. 0,99 (с, 6 H), 1,40-1,45 (м, 4 H), 2,43 (с, 3 H), 2,67 (с, 3 H), 3,52-3,60 (м, 4 H), 5,54 (с, 1 H), 7,89-7,95 (м, 2 H). МС ЭР+ *m/z* 314 $[M+H]^+$.

Стадия 3: 2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-8-(1-гидроксиэтил)-6-метилхромен-4-он. В смесь 8-ацетил-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-он (8,2 г, 26,2 ммоль) в ДХМ (50 мл) и

MeOH (50 мл) по частям добавляли $NaBH_4$ (1,19 г, 31,4 ммоль) при -10 °C, затем перемешивали при 20 °C в течение 16 часов. Гасили смесь насыщенным раствором NH_4Cl (120 мл) и экстрагировали ДХМ (150 мл x2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (150 мл x2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Растирали остаток с PE/EtOAc (120 мл/10 мл) с получением продукта в виде твердого вещества (8,2 г, 99%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_4) δ м.д. 0,99 (с, 6 H), 1,30-1,45 (м, 7 H), 2,38 (с, 3 H), 3,46-3,54 (м, 4 H), 5,10-5,20 (м, 1 H), 5,35 (д, *J*=4,4 Гц, 1 H), 5,48 (с, 1 H), 7,55 (д, *J*=2,0 Гц, 1 H), 7,58 (д, *J*=2,0 Гц, 1 H). МС ЭР+ *m/z* 316 $[M+H]^+$.

Стадия 4: 8-(1-бромэтил)-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-он. В смесь 2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-8-(1-гидроксиэтил)-6-метилхромен-4-онв (7,60 г, 24,1 ммоль) в ДХМ (150 мл) по каплям добавляли PBr_3 (9,78 г, 36,1 ммоль) при 0 °C и перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. Доводили смесь до pH =8, медленно добавляя насыщенный раствор $NaHCO_3$, и перемешивали в течение 0,5 часа. Фильтровали полученную смесь. Осадок на фильтре промывали ДХМ (20 мл x2). Фильтрат экстрагировали ДХМ (200 мл x2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (300 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и растирали с PE/EtOAc (200 мл/15 мл) с получением продукта в виде твердого вещества (6,85 г). Маточный раствор объединяли с еще одной партией (4 г) и очищали хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 50%-100% EtOAc в петролейном эфире с получением продукта в виде твердого вещества (1,5 г). Общее количество 8-(1-бромэтил)-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-она (8,35 г, 89%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_4) δ м.д. 1,00 (с, 6 H), 1,40-1,49 (м, 4 H), 2,11 (д, *J*=6,8 Гц, 3 H), 2,40 (с, 3H), 3,54-3,65 (м, 4 H), 5,53 (с, 1 H), 5,80-5,88 (м, 1 H), 7,60-7,71 (м, 2 H). МС ЭР+ *m/z* 380 $[M+H]^+$.

[1142] Промежуточное соединение 4: 8-(1-Бромэтил)-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-3,6-диметилхромен-4-он



Стадия 1: (2-бром-4-метилфенил)пропаноат. В смесь 2-бром-4-метилфенола (10,0 г, 53,5

ммоль) и пиридина (6,34 г, 80,2 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли пропаноилхлорид (5,44 г, 58,8 ммоль) при 0 °C и перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. Затем разбавляли смесь водой (100 мл), доводили до pH = 5 с помощью HCl (2 M) и экстрагировали ДХМ (100 мл x 2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (150 мл x 2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде маслянистого вещества (13 г, неочищенный). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 1,17 (т, *J*=7,6 Гц, 3 H), 2,30 (с, 3 H), 2,62 (к, *J*=7,6 Гц, 2 H), 7,11-7,18 (м, 1 H), 7,19-7,26 (м, 1 H), 7,50-7,55 (м, 1 H).

Стадия 2: 1-(3-бром-2-гидрокси-5-метилфенил)пропан-1-он. Смесь (2-бром-4-метилфенил)пропаноата (12,5 г, 51,4 ммоль) и $AlCl_3$ (24,0 г, 180 ммоль) перемешивали при 140 °C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры гасили смесь, по каплям добавляя воду (80 мл), и перемешивали в течение 30 минут. Затем экстрагировали смесь EtOAc (100 мл x3). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (200 мл x 2), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Концентрировали фильтрат и растирали с петролейным эфиром (20 мл) с получением продукта в виде твердого вещества (9,82 г, 79%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 1,10 (т, *J*=7,2 Гц, 3 H), 2,28 (с, 3 H), 3,15 (к, *J*=7,2 Гц, 2 H), 7,66-7,73 (м, 1 H), 7,77-7,83 (м, 1 H), 12,66 (с, 1 H).

Стадия 3: 8-бром-4-гидрокси-3,6-диметилхромен-2-тион. В смесь 1-(3-бром-2-гидрокси-5-метилфенил)пропан-1-она (5,0 г, 21 ммоль) в ТГФ (80 мл) по каплям добавляли NaHMDS (1 M, 72 мл) при -50 °C, затем нагревали до -5~0 °C и перемешивали в течение 1 часа, затем добавляли CS_2 (2,51 г, 32,9 ммоль) при -20 °C и перемешивали при 25 °C еще 16 часов. После охлаждения до -50 °C гасили реакционную смесь с помощью 15% H_2SO_4 (50 мл) и экстрагировали ДХМ (100 мл x 3). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (150 мл x 2), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Концентрировали фильтрат и растирали с ДХМ (10 мл) с получением продукта в виде твердого вещества (4,1 г, 70%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 2,24 (с, 3 H), 2,39 (с, 3 H), 7,80 (с, 2 H).

Стадия 4: 8-бром-2-этилсульфанил-3,6-диметилхромен-4-он. Смесь 9-бром-2-гидрокси-7-метилпиридо[1,2-a]пиримидин-4-она (4,1 г, 14 ммоль), EtI (9,0 г, 58 ммоль) и K_2CO_3 (2,38 г, 17,2 ммоль) в ацетоне (80 мл) перемешивали при 60 °C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры гасили смесь водой (100 мл), экстрагировали ДХМ (150 мл x 3), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Концентрировали фильтрат и очищали на

силикагелевой колонке, элюировали смесью 0-20% EtOAc в петролейном эфире с получением продукта в виде твердого вещества (3,25 г, 71%). МС ЭР+ *m/z* 315 $[M+H]^+$.

Стадия 5: 8-бром-2-этилсульфонил-3,6-диметилхромен-4-он. В смесь 8-бром-2-этилсульфанил-3,6-диметилхромен-4-она (1,5 г, 4,8 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли *m*-CPBA (2,92 г, 14,4 ммоль, чистота 85%) при 10 °C и перемешивали при 20 °C в течение 16 часов. Разбавляли смесь насыщенным водным раствором Na_2SO_3 (40 мл), экстрагировали ДХМ (40 мл x 3). Объединенный экстракт промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (60 мл x 2), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Концентрировали фильтрат и очищали на силикагелевой колонке, элюировали смесью 0-20% EtOAc в петролейном эфире с получением продукта в виде твердого вещества (1,5 г, 91%). МС ЭР+ *m/z* 347 $[M+H]^+$.

Стадия 6: 8-бром-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-3,6-диметилхромен-4-он. В смесь 8-бром-2-этилсульфонил-3,6-диметилхромен-4-она (1,5 г, 4,3 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли 4,4-диметилпиперидин (1,95 г, 13,0 ммоль, HCl) и DIPEA (4,49 г, 34,8 ммоль) при 10 °C, перемешивали при 20 °C в течение 15 часов. Разбавляли смесь водой (30 мл), экстрагировали ДХМ (40 мл x 3), промывали насыщенным солевым раствором (50 мл x 2), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Концентрировали фильтрат и очищали на силикагелевой колонке, элюировали смесью 0-15% EtOAc в петролейном эфире с получением продукта в виде твердого вещества (1,4 г, 88%). МС ЭР+ *m/z* 364 $[M+H]^+$.

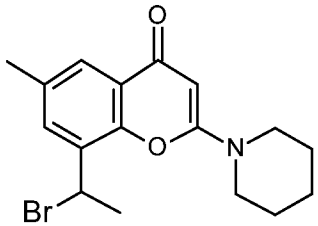
Стадия 7: 8-ацетил-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-3,6-диметилхромен-4-он. Смесь 8-бром-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-3,6-диметилхромен-4-она (1,4 г, 3,8 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (270 мг, 0,384 ммоль) и трибутил(1-этоксивинил)станнана (1,67 г, 4,61 ммоль) в диоксане (15 мл) перемешивали при 95 °C в атмосфере N_2 в течение 16 часов. В полученную смесь добавляли HCl (2 мл, 1 М) и перемешивали в течение 0,5 часа. После охлаждения до комнатной температуры в полученную смесь добавляли насыщенный водный раствор KF (30 мл) и перемешивали в течение 1 часа, фильтровали и промывали осадок на фильтре ДХМ (20 мл). Экстрагировали водную фазу ДХМ (50 мл x 3). Объединенный экстракт сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и растирали с PE/EtOAc (5/1, 12 мл) с получением продукта в виде твердого вещества (1,2 г, неочищенный). МС ЭР+ *m/z* 328 $[M+H]^+$.

Стадия 8: 2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-8-(1-гидроксиэтил)-3,6-диметилхромен-4-он. В

смесь 8-ацетил-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-3,6-диметилхромен-4-она (1,2 г, 3,7 ммоль) в ДХМ (6 мл) и MeOH (6 мл) добавляли $NaBH_4$ (166,38 мг, 4,40 ммоль) при -10 °C и перемешивали при -10 °C в течение 1,5 часа. Реакционную смесь гасили водой (30 мл), экстрагировали ДХМ/MeOH (40 мл x 3, 10/1). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (50 мл x 2), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Концентрировали фильтрат с получением продукта в виде твердого вещества (1,2 г, неочищенный). МС ЭР+ *m/z* 330 $[M+H]^+$.

Стадия 9: 8-(1-бромэтил)-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-3,6-диметилхромен-4-он. В смесь 2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-8-(1-гидроксиэтил)-3,6-диметилхромен-4-она (1,2 г, 3,6 ммоль) в ДХМ (12 мл) добавляли PBr_3 (1,48 г, 5,46 ммоль) при 0 °C и перемешивали при 20 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (50 мл), экстрагировали ДХМ (60 мл x 3). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (80 мл x 2), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Концентрировали фильтрат и очищали на силикагелевой колонке, элюировали смесью 0-25% EtOAc в петролейном эфире с получением 8-(1-бромэтил)-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-3,6-диметилхромен-4-она в виде твердого вещества (930 мг, 65%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 1,01 (с, 6 H), 1,46-1,51 (м, 4 H), 1,91 (с, 3 H), 2,11 (д, *J*=6,8 Гц, 3 H), 2,40 (с, 3 H), 3,42-3,51 (м, 4 H), 5,84 (к, *J*=6,8 Гц, 1 H), 7,72 (д, *J*=7,2 Гц, 2 H).

[1143] Промежуточное соединение 5: 8-(1-Бромэтил)-6-метил-2-(1-пиперидил)хромен-4-он



Стадия 1: 8-бром-6-метил-2-(1-пиперидил)хромен-4-он. Смесь пиперидина (340 мг, 3,99 ммоль) и DIPEA (937 мг, 7,25 ммоль) в ДХМ (5 мл) по каплям добавляли в раствор 8-бром-2-этилсульфонил-6-метилхромен-4-она (600 мг, 1,81 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 10 °C и перемешивали при 20 °C в течение 2 часов. Разбавляли смесь H_2O (20 мл), гасили с помощью HCl (2 M, 1 мл), затем экстрагировали ДХМ (20 мл x2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (20 мл x2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде твердого вещества (550 мг, 96%). МС ЭР+

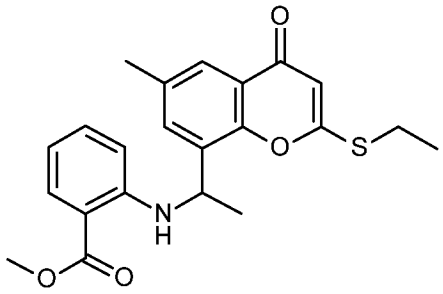
m/z 324 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 8-ацетил-6-метил-2-(1-пиперидил)хромен-4-он. Смесь 8-бром-6-метил-2-(1-пиперидил)хромен-4-она (550 мг, 1,71 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (240 мг, 0,341 ммоль) и трибутил(1-этоксивинил)станнана (863 мг, 2,39 ммоль) в диоксане (10 мл) перемешивали при 95 °C в течение 16 часов в атмосфере N_2. Затем в полученную смесь добавляли HCl (1 М, 1,71 мл) и перемешивали при 50 °C в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры в полученную смесь добавляли водный раствор KF (10 мл) и перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа, затем фильтровали. Фильтрат экстрагировали ДХМ (30 мл x2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (30 мл x2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде твердого вещества (480 мг, неочищенный). МС ЭР+ *m/z* 286 $[M+H]^+$.

Стадия 3: 8-(1-гидроксиэтил)-6-метил-2-(1-пиперидил)хромен-4-он. В смесь 8-ацетил-6-метил-2-(1-пиперидил)хромен-4-она (480 мг, 1,68 ммоль) в ДХМ (3 мл) и MeOH (3 мл) добавляли $NaBH_4$ (76,4 мг, 2,02 ммоль) при -10 °C и перемешивали при -10 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой (15 мл), экстрагировали водный слой ДХМ/MeOH (20 мл x2, 10/1). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 0%-10% MeOH в ДХМ с получением продукта в виде твердого вещества (360 мг, 75%). МС ЭР+ *m/z* 288 $[M+H]^+$.

Стадия 4: 8-(1-бромэтил)-6-метил-2-(1-пиперидил)хромен-4-он. В смесь 8-(1-гидроксиэтил)-6-метил-2-(1-пиперидил)хромен-4-она (300 мг, 1,04 ммоль) в ДХМ (5 мл) по каплям добавляли PBr_3 (283 мг, 1,04 ммоль) при 0 °C и перемешивали при 20 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл), экстрагировали водную фазу ДХМ (20 мл x2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (30 мл x2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 8-(1-бромэтил)-6-метил-2-(1-пиперидил)хромен-4-она в виде твердого вещества (300 мг, неочищенный). МС ЭР+ *m/z* 352 $[M+H]^+$.

[1144] Промежуточное соединение 6: Метил-2-[1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензоат



Стадия 1: 8-ацетил-2-этилсульфанил-6-метилхромен-4-он. Смесь 8-бром-2-этилсульфанил-6-метилхромен-4-она (9,00 г, 30,0 ммоль), трибутил(1-этоксивинил)олова (13,3 г, 36,8 ммоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (2,11 г, 3,01 ммоль) в диоксане (90 мл) перемешивали при 95 °C в течение 16 часов. В смесь добавляли HCl (30 мл, 1 М) и перемешивали при 50 °C в течение 0,5 часа. После охлаждения смеси до комнатной температуры добавляли насыщенный раствор KF (100 мл) и перемешивали в течение 0,5 часа, затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали EtOAc (40 мл x3). Фильтрат экстрагировали EtOAc (80 мл x2). Объединенный экстракт концентрировали и очищали на силикагелевой колонке, элюировали смесью 0-60% EtOAc в петролейном эфире с получением продукта в виде твердого вещества (5,8 г, 60%). МС ЭР+ *m/z* 263 $[M+H]^+$.

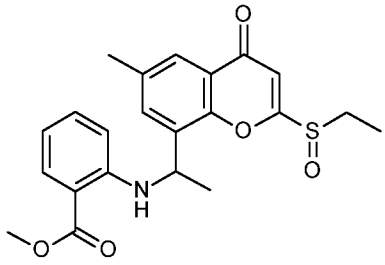
Стадия 2: 2-этилсульфанил-8-(1-гидроксиэтил)-6-метилхромен-4-он. В раствор 8-ацетил-2-этилсульфанил-6-метилхромен-4-она (8,30 г, 31,6 ммоль) в ДХМ (30 мл) и MeOH (30 мл) по частям добавляли $NaBH_4$ (1,32 г, 34,8 ммоль) при 0 °C и перемешивали при 15 °C в течение 1 часа. Разбавляли смесь водой (50 мл), затем экстрагировали ДХМ (100 мл x2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (80 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали. Очищали остаток на силикагелевой колонке, элюировали смесью 0-4% MeOH в ДХМ с получением продукта в виде твердого вещества (6,0 г, 60%). МС ЭР+ *m/z* 265 $[M+H]^+$.

Стадия 3: 8-(1-бромэтил)-2-этилсульфанил-6-метилхромен-4-он. В смесь 2-этилсульфанил-8-(1-гидроксиэтил)-6-метилхромен-4-она (5,50 г, 20,8 ммоль) в ДХМ (50 мл) по каплям добавляли PBr_3 (16,9 г, 62,4 ммоль) при 0 °C, затем перемешивали при 30 °C в течение 4 часов. В реакционную смесь добавляли воду (20 мл) при 0 °C и затем доводили до pH = 8 с помощью насыщенного раствора $NaHCO_3$. Экстрагировали смесь ДХМ (80 мл x2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде

маслянистого вещества (4,7 г, 61%). МС ЭР+ *m/z* 329 $[M+2+H]^+$.

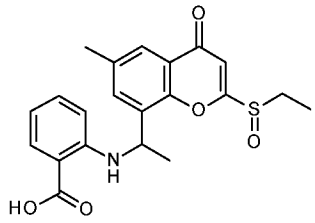
Стадия 4: метил-2-[1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензоат. Смесь 8-(1-бромэтил)-2-этилсульфанил-6-метилхромен-4-она (4,00 г, 12,2 ммоль) и метил-2-аминобензоата (3,70 г, 24,5 ммоль) в ДМФА (30 мл) перемешивали при 80 °C в течение 8 часов. После охлаждения до комнатной температуры разбавляли смесь водой (100 мл), экстрагировали EtOAc (80 мл x3). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (100 мл x3), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 0%-27% EtOAc в петролейном эфире с получением метил-2-[1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензоата (4,5 г, 84%) в виде твердого вещества. МС ЭР+ *m/z* 398 $[M+H]^+$.

[1145] Промежуточное соединение 7: Метил-2-[1-(2-этилсульфинил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензоат



В смесь метил-2-[1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензоата (4,80 г, 12,1 ммоль) в ДХМ (50 мл) по частям добавляли *m*-CPBA (3,39 г, 15,7 ммоль, чистота 80%) при 0 °C и перемешивали при 15 °C в течение 2 часов. Фильтровали полученную смесь, промывали осадок на фильтре ДХМ (10 мл x3). Промывали фильтрат насыщенным раствором $Na_2S_2O_4$ (100 мл) и затем насыщенным раствором $NaHCO_3$ (100 мл). Концентрировали органическую фазу и очищали хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 0%-68% EtOAc в петролейном эфире с получением метил-2-[1-(2-этилсульфинил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензоата (3,7 г, 70%) в виде твердого вещества. МС ЭР+ *m/z* 414 $[M+H]^+$.

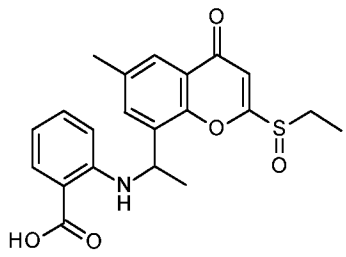
[1146] Промежуточное соединение 8: 2-[1-(2-Этилсульфинил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота



Стадия 1: 2-[1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота. Смесь 8-(1-бромэтил)-2-этилсульфанил-6-метилхромен-4-она (200 мг, 611 мкмоль) и 2-аминобензойной кислоты (167 мг, 1,22 ммоль) в ДМФА (2 мл) перемешивали при 80 °C в течение 14 часов. После охлаждения до комнатной температуры разбавляли смесь водой (20 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл x3). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (40 мл x3), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали. Очищали остаток на силикагелевой колонке, элюировали смесью 0-2% MeOH в ДХМ с получением продукта в виде твердого вещества (160 мг, 57%). МС ЭР+ *m/z* 384 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 2-[1-(2-этилсульфинил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота. В смесь 2-[1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойной кислоты (160 мг, 350 мкмоль) в ДХМ (5 мл) по частям добавляли *m*-CPBA (98,0 мг, 456 мкмоль, чистота 80%) при 0 °C, затем перемешивали при 15 °C в течение 2 часов. Разбавляли смесь ДХМ (20 мл) и промывали насыщенным раствором $Na_2S_2O_4$ (15 мл). Концентрировали органическую фазу и очищали на силикагелевой колонке, элюировали смесью 0-2% MeOH в ДХМ с получением 2-[1-(2-этилсульфинил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойной кислоты в виде маслянистого вещества (100 мг, 64%). МС ЭР+ *m/z* 400 $[M+H]^+$.

[1147] Промежуточное соединение 9: 2-[1-(2-Этилсульфинил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота, изомер 1

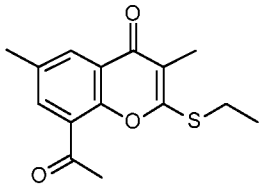


Стадия 1: 2-[1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота, изомер 1. Смесь 8-(1-бромэтил)-2-этилсульфанил-6-метилхромен-4-она (10 г, 31 ммоль) и 2-аминобензойной кислоты (8,38 г, 61,1 ммоль) в ДМФА (70 мл) перемешивали при

80 °C в течение 2 часов. Разбавляли реакционную смесь ДХМ (200 мл) и водой (500 мл), затем доводили до pH = 11 с помощью водного раствора NaOH (2 M). Промывали водный слой МТБЭ (200 мл x2) и доводили до pH = 3 с помощью водного раствора HCl (2 M) с получением твердого вещества. После перемешивания в течение 0,5 часа фильтровали полученную смесь и очищали осадок на фильтре хиральной СЖХ (AB, 6; см. таблицы 4 и 5, где указаны хиральные колонки и элюенты) с получением продукта в виде твердого вещества (4,7 г, выход: 47%, э.и.: 93%). МС ЭР+ *m/z* 383 $[M+H]^+$.

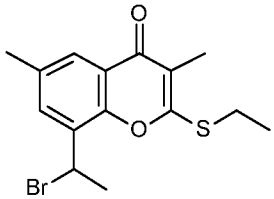
Стадия 2: 2-[1-(2-этилсульфинил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота, изомер 1. К смеси 2-[1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойной кислоты, изомера 1 (850 мг, 2,22 ммоль) и ДХМ (10 мл) добавляли *m*-CPBA (585 мг, 2,88 ммоль, чистота 85%) в атмосфере N_2 при 0 °C и перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. Гасили смесь насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$ (10 мл) при 0 °C, экстрагировали водный слой EtOAc (20 мл x2). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл ×3), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO_2, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 1/4) с получением 2-[1-(2-этилсульфинил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойной кислоты, изомера 1 в виде твердого вещества. (410 мг, выход: 42%). МС ЭР+ m/z 400 $[M+H]^+$.

[1148] Промежуточное соединение 10: 8-Ацетил-2-этилсульфанил-3,6-диметилхромен-4-он



Получали таким же образом, как 8-ацетил-2-этилсульфанил-6-метилхромен-4-он, с получением 8-ацетил-2-этилсульфанил-3,6-диметилхромен-4-она в виде твердого вещества (выход: 57%). МС ЭР+ m/z 277 $[M+H]^+$.

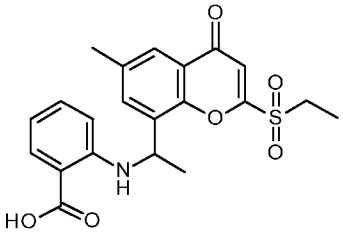
[1149] Промежуточное соединение 11: 8-(1-Бромэтил)-2-этилсульфанил-3,6-диметилхромен-4-он



Стадия 1: 2-этилсульфанил-8-(1-гидроксиэтил)-3,6-диметилхромен-4-он. Получали таким же образом, как 2-этилсульфанил-8-(1-гидроксиэтил)-6-метилхромен-4-он, с получением продукта в виде твердого вещества (выход: 61%). МС ЭР+ m/z 278 $[M+H]^+$.

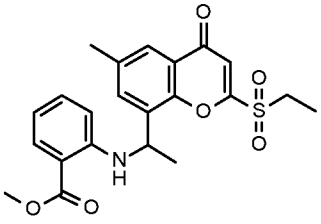
Стадия 2: 8-(1-бромэтил)-2-этилсульфанил-3,6-диметилхромен-4-он. Получали таким же образом, как 8-(1-бромэтил)-2-этилсульфанил-6-метилхромен-4-он, с получением 8-(1-бромэтил)-2-этилсульфанил-3,6-диметилхромен-4-он в виде твердого вещества (выход: 95%). МС ЭР+ m/z 342 $[M+H]^+$.

[1150] Промежуточное соединение 12: 2-[1-(2-Этилсульфонил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота



К раствору 2-[1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойной кислоты (199 г, 519 ммоль) в ДХМ (3 л) добавляли *m*-CPBA (142 г, 701 ммоль, чистота 85%) при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. В полученную смесь добавляли насыщенный раствор $Na_2S_2O_3$ (1000 мл) и экстрагировали ДХМ (600 мл x3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (1000 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (от PE до PE:EtOAc = от 1:1 до ДХМ:EtOAc = 2:1) с получением 2-[1-(2-этилсульфонил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойной кислоты в виде твердого вещества (70 г, неочищенная). МС ЭР+ *m/z* 438 [M+Na].

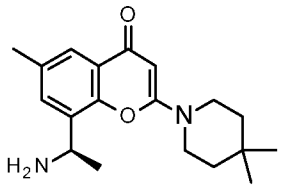
[1151] Промежуточное соединение 13: Метил-2-[1-(2-этилсульфонил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензоат



К раствору метил-2-[1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензоата (1,0 г, 2,5 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли *m*-CPBA (1,3 г, 6,4 ммоль, чистота 85%) при 0 °C

и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Гасили смесь насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$ (10 мл), экстрагировали водный слой ДХМ (20 мл x3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (PE:EtOAc = от 1:0 до 1:1, затем ДХМ:EtOAc = 2:1) с получением метил-2-[1-(2-этилсульфонил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензоата в виде твердого вещества (650 мг, выход: 65%).

[1152] Промежуточное соединение 14: 8-[(1R)-1-Аминоэтил]-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-он



Стадия 1: 8-ацетил-2-этилсульфонил-6-метилхромен-4-он. К смеси 8-ацетил-2-этилсульфанил-6-метилхромен-4-она (10,0 г, 38,1 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли *m*-CPBA (23,2 г, 114 ммоль, чистота 85%) при 0 °C и перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. Охлаждали смесь до -10 °C и фильтровали, промывали осадок на фильтре ДХМ (100 мл x2). Разбавляли фильтрат насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$ (150 мл), экстрагировали водный слой ДХМ (100 мл x3). Объединенные экстракты промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (100 мл x3), насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде твердого вещества (11,3 г, неочищенный). МС ЭР+ *m/z* 295 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 8-ацетил-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-он. К смеси 8-ацетил-2-этилсульфонил-6-метилхромен-4-она (10,3 г, 35,0 ммоль) и 4,4-диметилпиперидина (6,28 г, 42,0 ммоль, соль HCl) в ДХМ (100 мл) добавляли DIEA (22,6 г, 175 ммоль) при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Разбавляли реакционную смесь H_2O (100 мл), экстрагировали водный слой ДХМ (100 мл x3). Объединенные экстракты промывали HCl (1 M, 100 мл) и насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде твердого вещества (11 г, неочищенный). МС ЭР+ *m/z* 314 $[M+H]^+$.

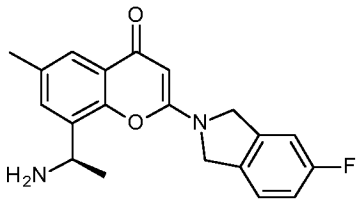
Стадия 3: (NE,R)-N-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этилиден]-

2-метилпропан-2-сульфинамид. К смеси 8-ацетил-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-она (11,0 г, 35,1 ммоль) и (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (8,51 г, 70,2 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли $Ti(i\text{-}PrO)_4$ (39,9 г, 140 ммоль) и перемешивали при 75 °C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры гасили смесь насыщенным солевым раствором (200 мл), перемешивали в течение 0,5 часа и фильтровали. Осадок на фильтре промывали EtOAc (300 мл). Экстрагировали водный слой EtOAc (300 мл x2). Объединенные экстракты промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде твердого вещества (13 г, неочищенный). МС ЭР+ *m/z* 417 $[M+H]^+$.

Стадия 4: (R)-N-[(1R)-1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид. К смеси (NE,R)-N-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамида (13,0 г, 31,2 ммоль) и $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ (5,81 г, 15,6 ммоль) в MeOH (120 мл) по частям добавляли $NaBH_4$ (2,36 г, 62,4 ммоль) при -78 °C и перемешивали при 20 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (200 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали ДХМ (500 мл). Экстрагировали водный слой ДХМ (300 мл x2). Объединенные экстракты промывали насыщенным солевым раствором (300 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ с получением продукта в виде твердого вещества (3,8 г, выход: 27 %). МС ЭР+ *m/z* 419 $[M+H]^+$.

Стадия 5: 8-[(1R)-1-аминоэтил]-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-он. К смеси (R)-N-[(1R)-1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (3,8 г, 9,08 ммоль) в EtOAc (30 мл) добавляли HCl (8,65 мл, 4 М в EtOAc) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Разбавляли реакционную смесь H_2O (50 мл) и промывали EtOAc (50 мл x2). Водную фазу доводили до pH = 12 с помощью водного раствора $NH_3 \cdot H_2O$ (25%) и экстрагировали ДХМ (50 мл x2). Объединенные экстракты промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 8-[(1R)-1-аминоэтил]-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-она в виде твердого вещества (2,2 г, выход: 76%). МС ЭР+ *m/z* 315 $[M+H]^+$.

[1153] Промежуточное соединение 15: 8-[(1R)-1-Аминоэтил]-2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-6-метилхромен-4-он



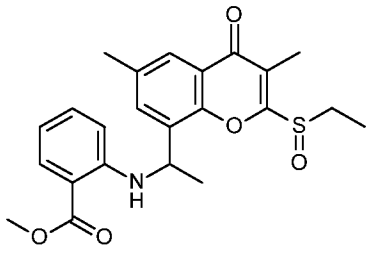
Стадия 1: 8-ацетил-2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-6-метилхромен-4-он. Получали таким же образом, как 8-ацетил-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-он, с получением продукта в виде твердого вещества (выход: 87%). МС ЭР+ *m/z* 338 $[M+H]^+$.

Стадия 2: (NE,R)-N-[1-[2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамид. Получали таким же образом, как (NE,R)-N-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамид, с получением продукта в виде маслянистого вещества (неочищенный). МС ЭР+ *m/z* 441 $[M+H]^+$.

Стадия 3: (R)-N-[(1R)-1-[2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид. Получали таким же образом, как (R)-N-[(1R)-1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид, с получением продукта в виде твердого вещества (выход: 31%). МС ЭР+ *m/z* 443 $[M+H]^+$.

Стадия 4: 8-[(1R)-1-аминоэтил]-2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-6-метилхромен-4-он. Получали таким же образом, как 8-[(1R)-1-аминоэтил]-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-он, с получением 8-[(1R)-1-аминоэтил]-2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-6-метилхромен-4-она в виде желтого маслянистого вещества (неочищенный). МС ЭР+ *m/z* 339 $[M+H]^+$.

[1154] Промежуточное соединение 16: Метил-2-[1-(2-этилсульфинил-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензоат

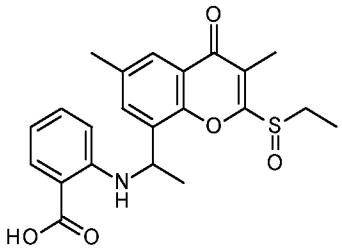


Стадия 1: метил-2-[1-(2-этилсульфанил-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензоат. К смеси 8-(1-бромэтил)-2-этилсульфанил-3,6-диметилхромен-4-она (780 мг, 2,29 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли метил-2-аминобензоат (691 мг, 4,57 ммоль)

и перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. Разбавляли реакционную смесь H_2O (30 мл), экстрагировали EtOAc (40 мл x3), промывали насыщенным солевым раствором (40 мл x3), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток флэш-хроматографией на силикагеле, в качестве элюента использовали 0~15% EtOAc в петролейном эфире, с получением продукта в виде твердого вещества (940 мг, выход: 93%). МС ЭР+ *m/z* 412 $[M+H]^+$.

Стадия 2: метил-2-[1-(2-этилсульфинил-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензоат. К смеси метил-2-[1-(2-этилсульфанил-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензоата (940 мг, 2,28 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли *m*-CPBA (557 мг, 2,74 ммоль, чистота 85%) при 0 °C и перемешивали при 25 °C в течение 15 часов. Гасили смесь насыщенным раствором Na_2SO_3 (30 мл), экстрагировали ДХМ (30 мл x 3), промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (50 мл x2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 0%-35% EtOAc в петролейном эфире с получением метил-2-[1-(2-этилсульфинил-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензоата в виде твердого вещества (760 мг, выход: 78%). МС ЭР+ *m/z* 428 $[M+H]^+$.

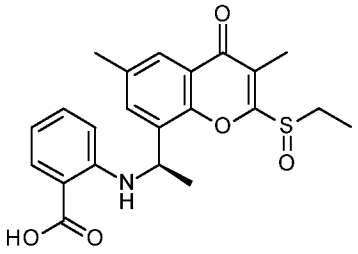
[1155] Промежуточное соединение 17: 2-[1-(2-Этилсульфинил-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота



Стадия 1: 2-[1-(2-этилсульфанил-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота. Смесь 8-(1-бромэтил)-2-этилсульфанил-3,6-диметилхромен-4-она (37,0 г, 108 ммоль) и 2-аминобензойной кислоты (29,7 г, 216 ммоль) в ДМФА (300 мл) перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. Разбавляли смесь H_2O (400 мл), доводили до pH = 12 с помощью NaOH (2 M) и промывали МТБЭ (200 мл x2). Водный слой доводили до pH = 2 с помощью HCl (2 M) с получением белого твердого вещества и фильтровали. Осадок на фильтре сушили в вакууме с получением продукта в виде твердого вещества (51 г, неочищенный). МС ЭР+ m/z 398 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 2-[1-(2-этилсульфинил-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота. К смеси 2-[1-(2-этилсульфанил-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойной кислоты (46,0 г, 116 ммоль) в ДХМ (300 мл) добавляли *m*-CPBA (58,7 г, 289 ммоль, чистота 85%) при 0 °C и перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. Гасили смесь насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$ (400 мл) и экстрагировали ДХМ (300 мл x3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (300 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 0%-3% MeOH в ДХМ с получением 2-[1-(2-этилсульфинил-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойной кислоты в виде маслянистого вещества (24 г, неочищенный). МС ЭР+ *m/z* 414 $[M+H]^+$.

[1156] Промежуточное соединение 18: 2-[[(1R)-1-(2-Этилсульфинил-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этил]амино]бензойная кислота



Стадия 1: (NE,R)-N-[1-(2-этилсульфанил-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамид. Получали таким же образом, как (NE,R)-N-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамид, с получением продукта в виде желтого маслянистого вещества (неочищенный). МС ЭР+ *m/z* 380 $[M+H]^+$.

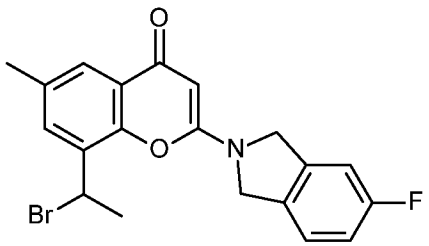
Стадия 2: (R)-N-[(1R)-1-(2-этилсульфанил-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид. К смеси (NE,R)-N-[1-(2-этилсульфанил-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамида (100 г, 179 ммоль) и $CeCl_3.7H_2O$ (33,3 г, 89,5 ммоль) в MeOH (500 мл) добавляли $NaBH_4$ (13,5 г, 358 ммоль) при -70 °C в атмосфере N_2, затем медленно нагревали смесь до 25 °C и перемешивали в течение 16 часов. Растирали остаток с EtOAc (400 мл). Фильтровали полученную смесь, концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением остатка. Остаток перекристаллизовали, добавляя 200 мл EtOAc с получением фильтрата, который концентрировали с получением продукта в виде желтого маслянистого вещества (30 г, выход: 33%). МС ЭР+ *m/z* 382 $[M+H]^+$.

Стадия 3: 8-[(1R)-1-аминоэтил]-2-этилсульфанил-3,6-диметилхромен-4-он. Получали таким же образом, как 8-[(1R)-1-аминоэтил]-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-он, с получением продукта в виде желтого твердого вещества (7,8 г, выход: 78%, э.и.: 97,57%). МС ЭР+ *m/z* 278 $[M+H]^+$.

Стадия 4: 2-[[(1R)-1-(2-этилсульфанил-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этил]амино]бензойная кислота. Смесь 8-[(1R)-1-аминоэтил]-2-этилсульфанил-3,6-диметилхромен-4-она (6,44 г, 23,2 ммоль), 2-иодбензойной кислоты (8,64 г, 34,8 ммоль), N,N-диэтилэтанамина (4,70 г, 46,4 ммоль) и меди (885 мг, 13,9 ммоль) в диметилацетамиде (120 мл) перемешивали при 110 °C в течение 3 часов. В полученную смесь добавляли H_2O (400 мл) и доводили pH до 12 с помощью NaOH (водн., 2 М), оставляли стоять на 10 минут, затем фильтровали и промывали фильтрат EtOAc (200 мл), доводили смесь до pH 2 с помощью HCl (водн., 2М), фильтровали смесь и концентрировали с получением продукта в виде желтого маслянистого вещества (8 г, неочищенный). МС ЭР+ *m/z* 398 $[M+H]^+$.

Стадия 5: 2-[[(1R)-1-(2-этилсульфинил-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этил]амино]бензойная кислота. К смеси 2-[[(1R)-1-(2-этилсульфанил-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этил]амино]бензойной кислоты (8,00 г, 14,8 ммоль) в ДХМ (80 мл) добавляли *m*-CPBA (3,02 г, 14,8 ммоль) при 0 °C, затем перемешивали смесь при 25 °C в течение 1 часа. В полученную смесь добавляли насыщенный раствор $Na_2S_2O_3$ (100 мл) и экстрагировали ДХМ (100 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-[[(1R)-1-(2-этилсульфинил-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этил]амино]бензойной кислоты в виде желтого маслянистого вещества (9 г, неочищенная). МС ЭР+ *m/z* 414 $[M+H]^+$.

[1157] Промежуточное соединение 19: 8-(1-Бромэтил)-2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-6-метилхромен-4-он



Стадия 1: 8-бром-2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-6-метилхромен-4-он. Смесь гидрохлорида 5-

фторизоиндолина (2,00 г, 9,52 ммоль, соль HCl) и DIPEA (3,28 г, 25,4 ммоль, 4,42 мл) в ДХМ (10 мл) по каплям добавляли в перемешиваемый раствор 8-бром-2-этилсульфонил-6-метилхромен-4-она (2 г, 6,35 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 10 °C в атмосфере N_2. Перемешивали полученный раствор при 45 °C в течение 16 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (40 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл x2). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (50 мл x2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Растирали остаток с 20% EtOAc в петролейном эфире (60 мл) с получением продукта в виде твердого вещества (2,37 г, неочищенный). МС ЭР+ *m/z* 374 $[M+H]^+$.

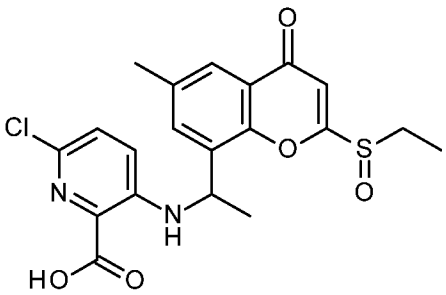
Стадия 2: 8-ацетил-2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-6-метилхромен-4-он. В смесь 8-бром-2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-6-метилхромен-4-она (1,67 г, 4,46 ммоль) в диоксане (30 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (313 мг, 0,446 ммоль) и трибутил(1-этоксивинил)станнан (1,93 г, 5,36 ммоль) в атмосфере N_2 и перемешивали при 95 °C в течение 16 часов. В реакционную смесь добавляли HCl (1 M, 2,23 мл) и перемешивали при 50 °C в течение 0,5 часа. После охлаждения до комнатной температуры в полученную смесь добавляли насыщенный раствор KF (50 мл), перемешивали в течение 0,5 часа и фильтровали. Фильтрат экстрагировали ДХМ (50 мл x2). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (7 мл x2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 0-5% MeOH в ДХМ с получением продукта в виде твердого вещества (2 г, неочищенный). МС ЭР+ *m/z* 337,9 $[M+H]^+$.

Стадия 3: 2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-8-(1-гидроксиэтил)-6-метилхромен-4-он. В смесь 8-ацетил-2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-6-метилхромен-4-она (1,50 г, 4,45 ммоль) в ДХМ (15 мл) и MeOH (10 мл) добавляли $NaBH_4$ (185 мг, 4,89 ммоль) при 0 °C и перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. Разбавляли смесь водой (40 мл), экстрагировали смесью ДХМ/MeOH = 10:1 (100 мл x4). Объединенные экстракты промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток на силикагелевой колонке, элюировали смесью 0-4% MeOH в ДХМ с получением продукта в виде твердого вещества (1,3 г, выход: 86%). МС ЭР+ m/z 340 $[M+H]^+$.

Стадия 4: 8-(1-бромэтил)-2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-6-метилхромен-4-он. К смеси 2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-8-(1-гидроксиэтил)-6-метилхромен-4-она (1,10 г, 3,24 ммоль) в ДХМ (30 мл) по каплям добавляли PBr_3 (2,63 г, 9,72 ммоль) при 0 °C, затем нагревали до 25 °C и

перемешивали в течение 14 часов. В реакционную смесь добавляли воду (20 мл) при 0 °C и доводили до pH = 8 с помощью насыщенного раствора $NaHCO_3$. Полученную смесь экстрагировали смесью ДХМ/MeOH = 10:1 (110 мл x2). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (60 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 8-(1-бромэтил)-2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-6-метилхромен-4-она в виде твердого вещества (1 г, выход: 67%). МС ЭР+ m/z 402 $[M+H]^+$.

[1158] Промежуточное соединение 20: 6-хлор-3-[1-(2-этилсульфинил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]пиридин-2-карбоновая кислота



Стадия 1: (NE,R)-N-[1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамид. К смеси 8-ацетил-2-этилсульфанил-6-метилхромен-4-она (9,49 г, 36,2 ммоль) и (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (8,77 г, 72,4 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли Ti(*i*-PrO)$_4$ (41,1 г, 145 ммоль) и перемешивали при 75 °C в течение 16 часов. В реакционную смесь добавляли (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамид (6,58 г, 54,3 ммоль) и Ti(*i*-PrO)$_4$ (30,9 г, 109 ммоль) и перемешивали при 75 °C еще 16 часов. В полученную смесь добавляли насыщенный солевой раствор (200 мл), перемешивали в течение 0,5 часа и фильтровали. Осадок на фильтре промывали EtOAc (300 мл). Экстрагировали водный слой EtOAc (300 мл x2). Объединенные экстракты промывали насыщенным солевым раствором (200 мл x2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде твердого вещества (13 г, неочищенный). МС ЭР+ *m/z* 366 $[M+H]^+$.

Стадия 2: (R)-N-[(1R)-1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид. К смеси (NE,R)-N-[1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамида (12,0 г, 32,8 ммоль) в ДХМ (100 мл) и MeOH (100 мл) добавляли AcOH (15,8 г, 262 ммоль) и $NaBH_3CN$ (6,19 г, 98,5 ммоль) при -10 °C и перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. Гасили смесь с помощью $NH_3 \cdot H_2O$ (250 мл), экстрагировали ДХМ (200 мл x3). Объединенные экстракты промывали насыщенным

солевым раствором (300 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде твердого вещества (11 г, соотношение изомеров: 3/2, неочищенный). МС ЭР+ *m/z* 368 $[M+H]^+$.

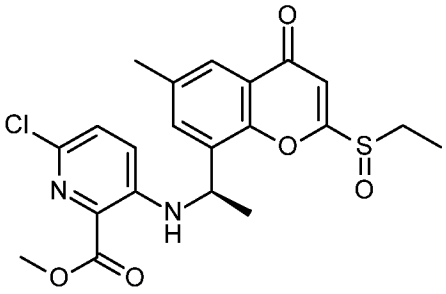
Стадия 3: 8-(1-аминоэтил)-2-этилсульфанил-6-метилхромен-4-он. К смеси (R)-N-[(1R)-1-(2-этилсульфанил-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (6,00 г, 16,3 ммоль) в EtOAc (40 мл) добавляли HCl (82 мл, 4 М в EtOAc) и перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. Концентрировали смесь, разбавляли H_2O (100 мл) и промывали EtOAc (100 мл). Водную фазу доводили до pH = 8 с помощью $NH_3 \cdot H_2O$ (25 %) и экстрагировали ДХМ (100 мл x3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде маслянистого вещества (2,4 г, неочищенный). МС ЭР+ m/z 264 $[M+H]^+$.

Стадия 4: 6-хлор-3-[1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]пиридин-2-карбоновая кислота. Смесь 8-(1-аминоэтил)-2-этилсульфанил-6-метилхромен-4-она (2,70 г, 10,3 ммоль) и 6-хлор-3-фторпиридин-2-карбоновой кислоты (3,60 г, 20,5 ммоль) в ДМСО (10 мл) перемешивали при 120 °C в течение 17 часов. В полученную смесь добавляли 6-хлор-3-фторпиридин-2-карбоновую кислоту (900 мг, 5,13 ммоль) и перемешивали при 120 °C еще 3 часа. После охлаждения до комнатной температуры выливали смесь в воду (30 мл), доводили до pH = 2 с помощью HCl (1 М) и экстрагировали ДХМ (30 мл x3). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (40 мл x3), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 0%-87% EtOAc:ДХМ = 2:1 в петролейном эфире с получением продукта в виде смолистого вещества (710 мг, выход: 12%). МС ЭР+ m/z 419 $[M+H]^+$.

Стадия 5: 6-хлор-3-[1-(2-этилсульфинил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]пиридин-2-карбоновая кислота. В смесь 6-хлор-3-[1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]пиридин-2-карбоновой кислоты (710 мг, 1,69 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли *m*-CPBA (475 мг, 2,20 ммоль) при 0 °C и перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. В полученную смесь добавляли *m*-CPBA (110 мг, 0,508 ммоль) и перемешивали при 25 °C еще 2 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$ (40 мл) и экстрагировали ДХМ (40 мл x3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым

раствором (40 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 0%-6% MeOH в дихлорметане с получением 6-хлор-3-[1-(2-этилсульфинил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]пиридин-2-карбоновой кислоты в виде твердого вещества (620 мг, выход: 54%). МС ЭР+ m/z 319 $[M+H]^+$.

[1159] Промежуточное соединение 21: Метил-6-хлор-3-[[(1R)-1-(2-этилсульфинил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этил]амино]пиридин-2-карбоксилат



Стадия 1: (R)-N-[(1R)-1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид. Получали таким же образом, как (R)-N-[(1R)-1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (промежуточное соединение 20, стадия 2), с получением продукта в виде коричневого смолистого вещества (18,8 г, соотношение изомеров: 3/2, неочищенный). Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта в виде маслянистого вещества (5,33 г, выход: 17%). МС ЭР+ m/z 368 $[M+H]^+$.

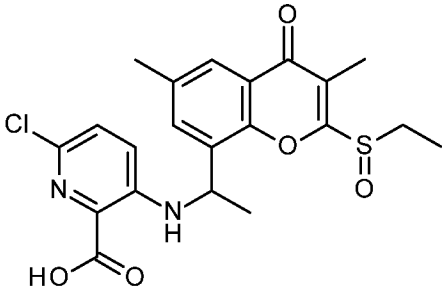
Стадия 2: 8-[(1R)-1-аминоэтил]-2-этилсульфанил-6-метилхромен-4-он. Получали таким же образом, как 8-(1-аминоэтил)-2-этилсульфанил-6-метилхромен-4-он, с получением продукта в виде твердого вещества (выход: 87%). МС ЭР+ m/z 264 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Метил-6-хлор-3-[[(1R)-1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этил]амино]пиридин-2-карбоксилат. Смесь 8-[(1R)-1-аминоэтил]-2-этилсульфанил-6-метилхромен-4-она (880 мг, 3,34 ммоль), метил-6-хлор-3-фторпиридин-2-карбоксилата (950 мг, 5,01 ммоль) и DIEA (2,16 г, 16,7 ммоль) в ДМФА (10 мл) перемешивали при 100 °C в течение 21 часа. Разбавляли смесь водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x2). Объединенные экстракты промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 0%-35% EtOAc в петролейном эфире с получением продукта

в виде твердого вещества (1,08 г, выход: 75%). МС ЭР+ m/z 433 $[M+H]^+$.

Стадия 4: Метил-6-хлор-3-[[(1R)-1-(2-этилсульфинил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этил]амино]пиридин-2-карбоксилат. В смесь метил-6-хлор-3-[[(1R)-1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этил]амино]пиридин-2-карбоксилата (0,98 г, 2,26 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли *m*-CPBA (597 мг, 2,94 ммоль, чистота 85%) при 0 °C и перемешивали при 10 °C в течение 2 часов. В полученную смесь добавляли *m*-CPBA (46,0 мг, 0,226 ммоль, чистота 85%) и перемешивали при 25 °C еще 18 часов. В полученную смесь добавляли *m*-CPBA (46,0 мг, 0,226 ммоль, чистота 85%) и перемешивали при 25 °C еще 1 час. Гасили смесь насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$ (50 мл) и экстрагировали ДХМ (40 мл x3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 0%-60% EtOAc в петролейном эфире с получением метил-6-хлор-3-[[(1R)-1-(2-этилсульфинил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этил]амино]пиридин-2-карбоксилата в виде твердого вещества (600 мг, выход: 59%). МС ЭР+ m/z 449 $[M+H]^+$.

[1160] Промежуточное соединение 22: 6-хлор-3-[1-(2-этилсульфинил-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]пиридин-2-карбоновая кислота



Стадия 1: (NE,R)-N-[1-(2-этилсульфанил-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамид. Получали таким же образом, как (NE,R)-N-[1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамид, с получением продукта в виде твердого вещества (неочищенный).

Стадия 2: (R)-N-[(1R)-1-(2-этилсульфанил-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид. Получали таким же образом, как (R)-N-[(1R)-1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид, с получением продукта в виде твердого вещества (неочищенный, соотношение изомеров: 3/1).

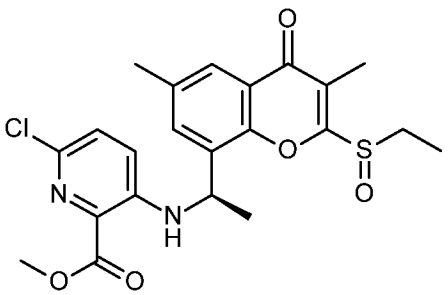
МС ЭР+ *m/z* 398 $[M+H]^+$.

Стадия 3: 8-(1-аминоэтил)-2-этилсульфанил-3,6-диметилхромен-4-он. Получали таким же образом, как 8-(1-аминоэтил)-2-этилсульфанил-6-метилхромен-4-он, с получением продукта в виде твердого вещества (выход: 69%). МС ЭР+ *m/z* 294 $[M+H]^+$.

Стадия 4: 6-хлор-3-[1-(2-этилсульфанил-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]пиридин-2-карбоновая кислота. Получали таким же образом, как 6-хлор-3-[1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]пиридин-2-карбоновую кислоту, с получением продукта в виде твердого вещества (выход: 39%). МС ЭР+ *m/z* 433 $[M+H]^+$.

Стадия 5: 6-хлор-3-[1-(2-этилсульфинил-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]пиридин-2-карбоновая кислота. Получали таким же образом, как 6-хлор-3-[1-(2-этилсульфинил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]пиридин-2-карбоновую кислоту, с получением 6-хлор-3-[1-(2-этилсульфинил-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]пиридин-2-карбоновой кислоты в виде твердого вещества (выход: 89%). МС ЭР+ *m/z* 449 $[M+H]^+$.

[1161] Промежуточное соединение 23: Метил-6-хлор-3-[[(1R)-1-(2-этилсульфинил-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этил]амино]пиридин-2-карбоксилат



Стадия 1: (R)-N-[(1R)-1-(2-этилсульфанил-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид. Получали таким же образом, как (R)-N-[(1R)-1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид, с получением продукта в виде желтого твердого вещества (неочищенный, соотношение изомеров: 3/1). Неочищенный продукт (6 г) очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта в виде твердого вещества (выход: 63%, д.э.: 94,8%). МС ЭР+ *m/z* 382 $[M+H]^+$.

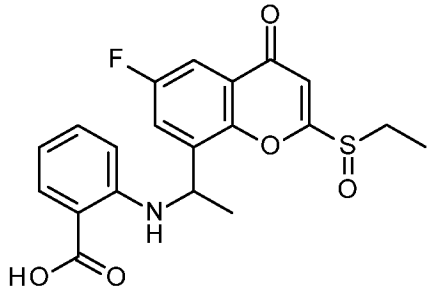
Стадия 2: 8-[(1R)-1-аминоэтил]-2-этилсульфанил-3,6-диметилхромен-4-он. Получали таким же образом, как 8-(1-аминоэтил)-2-этилсульфанил-6-метилхромен-4-он, с получением

продукта в виде твердого вещества (выход: 99%, э.и.: 98%). МС ЭР+ *m/z* 278 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Метил-6-хлор-3-[[(1R)-1-(2-этилсульфанил-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этил]амино]пиридин-2-карбоксилат. Получали таким же образом, как метил-6-хлор-3-[[(1R)-1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этил]амино]пиридин-2-карбоксилат, с получением продукта в виде твердого вещества (3 г, выход: 96%, э.и.: 97%). МС ЭР+ *m/z* 447 $[M+H]^+$.

Стадия 4: Метил-6-хлор-3-[[(1R)-1-(2-этилсульфинил-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этил]амино]пиридин-2-карбоксилат. Получали таким же образом, как метил-6-хлор-3-[[(1R)-1-(2-этилсульфинил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этил]амино]пиридин-2-карбоксилат, с получением метил-6-хлор-3-[[(1R)-1-(2-этилсульфинил-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этил]амино]пиридин-2-карбоксилата в виде твердого вещества (выход: 90%). МС ЭР+ *m/z* 463 $[M+H]^+$.

[1162] Промежуточное соединение 24: 2-[1-(2-Этилсульфинил-6-фтор-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота



Стадия 1: (2-бром-4-фтор-фенил)ацетат. Получали таким же образом, как 2-бром-4-метилфенилацетат, с получением продукта в виде маслянистого вещества (неочищенный).

Стадия 2: 1-(3-бром-5-фтор-2-гидроксифенил)этанон. Получали таким же образом, как 1-(3-бром-2-гидрокси-5-метилфенил)этанон, с получением продукта в виде твердого вещества (выход: 79%).

Стадия 3: 8-бром-6-фтор-4-гидроксихромен-2-тион. Получали таким же образом, как 8-бром-4-гидрокси-6-метилхромен-2-тион, с получением продукта в виде твердого вещества (выход: 43%).

Стадия 4: 8-бром-2-этилсульфанил-6-фторхромен-4-он. Получали таким же образом, как 8-бром-2-этилсульфанил-6-метилхромен-4-он, с получением продукта в виде твердого

вещества (выход: 45%). МС ЭР+ *m/z* 305 $[M+H]^+$.

Стадия 5: 8-ацетил-2-этилсульфанил-6-фторхромен-4-он. Получали таким же образом, как 8-ацетил-2-этилсульфанил-6-метилхромен-4-он, с получением продукта в виде твердого вещества (выход: 36%). МС ЭР+ *m/z* 267 $[M+H]^+$.

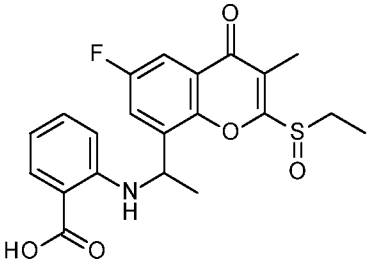
Стадия 6: 2-этилсульфанил-6-фтор-8-(1-гидроксиэтил)хромен-4-он. Получали таким же образом, как 2-этилсульфанил-8-(1-гидроксиэтил)-6-метилхромен-4-он, с получением продукта в виде твердого вещества (неочищенный). МС ЭР+ *m/z* 269 $[M+H]^+$.

Стадия 7: 8-(1-бромэтил)-2-этилсульфанил-6-фторхромен-4-он. Получали таким же образом, как 8-(1-бромэтил)-2-этилсульфанил-6-метилхромен-4-он, с получением продукта в виде твердого вещества (выход: 35%). МС ЭР+ *m/z* 333 $[M+H]^+$.

Стадия 8: 2-[1-(2-этилсульфанил-6-фтор-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота. Получали таким же образом, как 2-[1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойную кислоту, с получением продукта в виде твердого вещества (выход: 73%). МС ЭР+ *m/z* 388 $[M+H]^+$.

Стадия 9: 2-[1-(2-этилсульфинил-6-фтор-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота. В смесь 2-[1-(2-этилсульфанил-6-фтор-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойной кислоты (2,80 г, 7,23 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли *m*-CPBA (2,03 г, 9,40 ммоль, чистота 85%) при 0 °C и перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. Гасили смесь насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$ (50 мл), экстрагировали ДХМ (50 мл x3), промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 0%-70% EtOAc в петролейном эфире с получением 2-[1-(2-этилсульфинил-6-фтор-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойной кислоты в виде твердого вещества (600 мг, выход: 19%). МС ЭР+ *m/z* 404 $[M+H]^+$.

[1163] Промежуточное соединение 25: 2-[1-(2-Этилсульфинил-6-фтор-3-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота



Стадия 1: (2-бром-4-фторфенил)пропаноат. Получали таким же образом, как 2-бром-4-метилфенилацетат, с получением продукта в виде маслянистого вещества (неочищенный).

Стадия 2: 1-(3-бром-5-фтор-2-гидроксифенил)пропан-1-он. Получали таким же образом, как 1-(3-бром-2-гидрокси-5-метилфенил)этанон, с получением продукта в виде твердого вещества (неочищенный).

Стадия 3: 8-бром-6-фтор-4-гидрокси-3-метилхромен-2-тион. Получали таким же образом, как 8-бром-4-гидрокси-6-метилхромен-2-тион, с получением продукта в виде твердого вещества (выход: 64%).

Стадия 4: 8-бром-2-этилсульфанил-6-фтор-3-метилхромен-4-он. Получали таким же образом, как 8-бром-2-этилсульфанил-6-метилхромен-4-он, с получением продукта в виде твердого вещества (выход: 45%). МС ЭР+ *m/z* 319 $[M+H]^+$.

Стадия 5: 8-ацетил-2-этилсульфанил-6-фтор-3-метилхромен-4-он. Получали таким же образом, как 8-ацетил-2-этилсульфанил-6-метилхромен-4-он, с получением продукта в виде твердого вещества (выход: 59%). МС ЭР+ *m/z* 281 $[M+H]^+$.

Стадия 6: 2-этилсульфанил-6-фтор-8-(1-гидроксиэтил)-3-метилхромен-4-он. Получали таким же образом, как 2-этилсульфанил-8-(1-гидроксиэтил)-6-метилхромен-4-он, с получением продукта в виде твердого вещества (неочищенный). МС ЭР+ *m/z* 283 $[M+H]^+$.

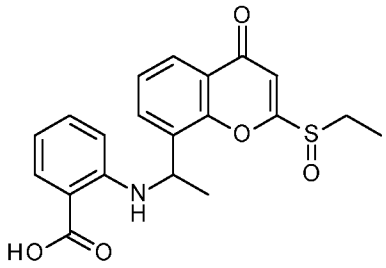
Стадия 7: 8-(1-бромэтил)-2-этилсульфанил-6-фтор-3-метилхромен-4-он. Получали таким же образом, как 8-(1-бромэтил)-2-этилсульфанил-6-метилхромен-4-он, с получением продукта в виде твердого вещества (выход: 81%). МС ЭР+ *m/z* 347 $[M+H]^+$.

Стадия 8: 2-[1-(2-этилсульфанил-6-фтор-3-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота. Получали таким же образом, как 2-[1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойную кислоту, с получением продукта в виде твердого вещества (выход: 31%). МС ЭР+ *m/z* 402 $[M+H]^+$.

Стадия 9: 2-[1-(2-этилсульфинил-6-фтор-3-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота. Получали таким же образом, как 2-[1-(2-этилсульфинил-6-фтор-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойную кислоту, с получением 2-[1-(2-этилсульфинил-6-фтор-3-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойной кислоты в виде твердого вещества (выход: 66%). МС ЭР+ *m/z* 418 $[M+H]^+$.

[1164] Промежуточное соединение 26: 2-[1-(2-Этилсульфинил-4-оксохромен-8-

ил)этиламино]бензойная кислота



Стадия 1: 8-бром-4-гидроксихромен-2-тион. Смесь 1-(3-бром-2-гидроксифенил)этанона (19,6 г, 91,1 ммоль) и CS_2 (8,33 г, 109 ммоль) в ТГФ (100 мл) медленно добавляли к перемешиваемой смеси *t*-BuOK (30,7 г, 273 ммоль) в ТГФ (100 мл) при 0 °C, затем перемешивали при 25 °C в атмосфере N_2 в течение 16 часов. Разбавляли смесь водой (100 мл) и EtOAc (80 мл) и доводили до pH = 3 с помощью HCl (2 M). Экстрагировали водный слой EtOAc (80 мл x 2). Объединенные экстракты промывали насыщенным солевым раствором (80 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Растирали остаток с ДХМ (40 мл) с получением продукта в виде твердого вещества (15,5 г, выход: 66%).

Стадия 2: 8-бром-2-этилсульфанилхромен-4-он. Получали таким же образом, как 8-бром-2-этилсульфанил-6-метилхромен-4-он, с получением продукта в виде твердого вещества (12 г, выход: 62%). МС ЭР+ *m/z* 285 $[M+H]^+$.

Стадия 3: 8-ацетил-2-этилсульфанилхромен-4-он. Получали таким же образом, как 8-ацетил-2-этилсульфанил-6-метилхромен-4-он, с получением продукта в виде твердого вещества (8,7 г, выход: 83%). МС ЭР+ *m/z* 249 $[M+H]^+$.

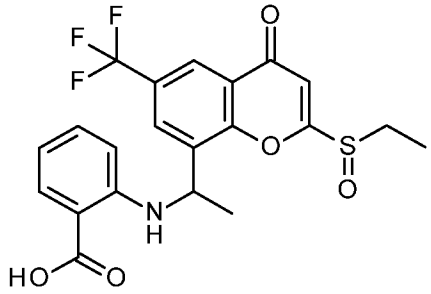
Стадия 4: 2-этилсульфанил-8-(1-гидроксиэтил)хромен-4-он. Получали таким же образом, как 2-этилсульфанил-8-(1-гидроксиэтил)-6-метилхромен-4-он, с получением продукта в виде твердого вещества (5,48 г, неочищенный). МС ЭР+ *m/z* 251 $[M+H]^+$.

Стадия 5: 8-(1-бромэтил)-2-этилсульфанилхромен-4-он. Получали таким же образом, как 8-(1-бромэтил)-2-этилсульфанил-6-метилхромен-4-он, с получением продукта в виде маслянистого вещества (4,1 г, 60%, чистота: 100%). МС ЭР+ *m/z* 315 $[M+H]^+$.

Стадия 6: 2-[1-(2-этилсульфанил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота. Получали таким же образом, как 2-[1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойную кислоту, с получением продукта в виде твердого вещества (неочищенный). МС ЭР+ *m/z* 370 $[M+H]^+$.

Стадия 7: 2-[1-(2-этилсульфинил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота. Получали таким же образом, как 2-[1-(2-этилсульфинил-6-фтор-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойную кислоту, с получением 2-[1-(2-этилсульфинил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойной кислоты в виде твердого вещества (выход: 51%). МС ЭР+ *m/z* 386 $[M+H]^+$.

[1165] Промежуточное соединение 27: 2-[1-[2-Этилсульфинил-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота



Стадия 1: 1-[2-гидрокси-5-(трифторметил)фенил]этанон. К смеси 2-бром-4-(трифторметил)фенола (50,0 г, 207 ммоль) в диоксане (400 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (7,28 г, 10,37 ммоль) и трибутил(1-этоксивинил)станнан (90,0 г, 249 ммоль) в атмосфере N_2 и перемешивали при 95 °C в течение 16 часов. К реакционной смеси добавляли HCl (1 M, 207 мл) и перемешивали при 50 °C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры в полученную смесь добавляли насыщенный раствор KF (200 мл), перемешивали в течение 0,5 часа и фильтровали. Экстрагировали водный слой ДХМ (100 мл x2). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (150 мл x2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде светло-желтого маслянистого вещества (31 г, неочищенный).

Стадия 2: 1-[3-бром-2-гидрокси-5-(трифторметил)фенил]этанон. Смесь Br_2 (29,0 г, 182 ммоль) в AcOH (50 мл) по каплям добавляли к смеси 1-[2-гидрокси-5-(трифторметил)фенил]этанона (31,0 г, 152 ммоль) и NaOAc (15,0 г, 182 ммоль) в AcOH (250 мл) при 0 °C и перемешивали при 20 °C в течение 16 часов. Выливали реакционную смесь в лед и воду (500 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре сушили в вакууме с получением продукта в виде твердого вещества (31 г, выход: 72%).

Стадия 3: 8-бром-4-гидрокси-6-(трифторметил)хромен-2-тион. Получали таким же образом, как 8-бром-4-гидроксихромен-2-тион, с получением продукта в виде твердого

вещества (выход: 64%). МС ЭР+ m/z 326 $[M+H]^+$.

Стадия 4: 8-бром-2-этилсульфанил-6-(трифторметил)хромен-4-он. Получали таким же образом, как 8-бром-2-этилсульфанил-6-метилхромен-4-он, с получением продукта в виде твердого вещества (выход: 70,7%). МС ЭР+ m/z 354 $[M+H]^+$.

Стадия 5: 8-ацетил-2-этилсульфанил-6-(трифторметил)хромен-4-он. Получали таким же образом, как 8-ацетил-2-этилсульфанил-6-метилхромен-4-он, с получением продукта (неочищенный) в виде твердого вещества. МС ЭР+ m/z 317 $[M+H]^+$.

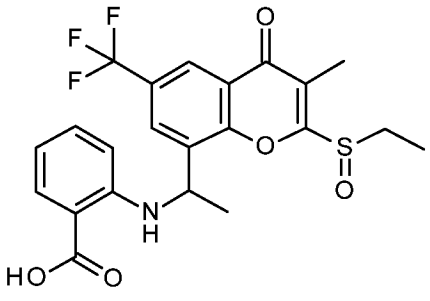
Стадия 6: 2-этилсульфанил-8-(1-гидроксиэтил)-6-(трифторметил)хромен-4-он. Получали таким же образом, как 2-этилсульфанил-8-(1-гидроксиэтил)-6-метилхромен-4-он, с получением продукта в виде смолистого вещества (выход: 78%). МС ЭР+ m/z 319 $[M+H]^+$.

Стадия 7: 8-(1-бромэтил)-2-этилсульфанил-6-(трифторметил)хромен-4-он. Получали таким же образом, как 8-(1-бромэтил)-2-этилсульфанил-6-метилхромен-4-он, с получением продукта в виде твердого вещества (выход: 99%). МС ЭР+ *m/z* 382 $[M+H]^+$.

Стадия 8: 2-[1-[2-этилсульфанил-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота. Получали таким же образом, как 2-[1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойную кислоту, с получением продукта в виде твердого вещества (выход: 93%). МС ЭР+ *m/z* 438 $[M+H]^+$.

Стадия 9: 2-[1-[2-этилсульфинил-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота. Получали таким же образом, как 2-[1-(2-этилсульфинил-6-фтор-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойную кислоту, с получением 2-[1-[2-этилсульфинил-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты в виде твердого вещества (выход: 89%). МС ЭР+ *m/z* 454 $[M+H]^+$.

[1166] Промежуточное соединение 28: 2-[1-[2-Этилсульфинил-3-метил-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота



Стадия 1: 2-[4-(трифторметил)феноксиJтетрагидропиран. Смесь 4-(трифторметил)фенола (50 г, 308 ммоль), 3,4-дигидро-2Н-пирана (64,9 г, 771 ммоль) и пиридинового комплекса 4-метилбензолсульфоновой кислоты (77,5 г, 308 ммоль) в ДХМ (500 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Разбавляли реакционную смесь H_2O (500 мл) и экстрагировали ДХМ (500 мл х 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (500 мл х2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток на силикагелевой колонке, элюировали смесью 0-10% EtOAc в петролейном эфире с получением продукта в виде маслянистого вещества (62 г, выход: 82%).

Стадия 2: 1-[2-тетрагидропиран-2-илокси-5-(трифторметил)фенил]пропан-1-он. *n*-BuLi (2,5 М в гексане, 151 мл) помещали в круглодонную колбу объемом 1000 мл и при перемешивании по каплям добавляли тетраметилэтилендиамин (ТМЭДА) (43,9 г, 378 ммоль) при –10 °С. После перемешивания в течение 0,25 часа по каплям добавляли 2-[4-(трифторметил)феноксиJтетрагидропиран (62,0 г, 252 ммоль) при –10 °С, после чего в осадок выпал литиевый комплекс. После перемешивания в течение 1 часа добавляли N-метокси-N-метилпропанамид (44,3 г, 378 ммоль), затем перемешивали смесь при -10 °С в течение 1 часа. В полученную смесь по каплям добавляли H_2O (300 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл х2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (200 мл х2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток на силикагелевой колонке, элюировали смесью 0-10% EtOAc в петролейном эфире с получением продукта в виде маслянистого вещества (15,5 г, выход: 20%).

Стадия 3: 1-[2-гидрокси-5-(трифторметил)фенил]пропан-1-он. К раствору 1-[2-тетрагидропиран-2-илокси-5-(трифторметил)фенил]пропан-1-она (14,5 г, 48,0 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли HCl (10 мл, 12 М) и перемешивали при 20 °С в течение 16 часов. Доводили смесь до pH = 7 насыщенным раствором $NaHCO_3$, экстрагировали EtOAc (40 мл х3). Объединенные экстракты промывали насыщенным солевым раствором (30 мл х2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде маслянистого вещества (9,70 г, неочищенный).

Стадия 4: 1-[3-бром-2-гидрокси-5-(трифторметил)фенил]пропан-1-он. Смесь Br_2 (8,53 г, 53,3 ммоль) в HOAc (18 мл) по каплям добавляли к смеси 1-[2-гидрокси-5-(трифторметил)фенил]пропан-1-она (9,70 г, 44,5 ммоль), NaOAc (4,38 г, 53,3 ммоль) в HOAc

(80 мл) при 0 °C и перемешивали при 20 °C в течение 16 часов. Выливали смесь в лед и воду (140 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре сушили в вакууме с получением продукта в виде маслянистого вещества (7,81 г, неочищенный).

Стадия 5: 8-бром-4-гидрокси-3-метил-6-(трифторметил)хромен-2-тион. Получали таким же образом, как 8-бром-4-гидроксихромен-2-тион, с получением продукта в виде твердого вещества (неочищенный). МС ЭР+ *m/z* 340 $[M+H]^+$.

Стадия 6: 8-бром-2-этилсульфанил-3-метил-6-(трифторметил)хромен-4-он. Получали таким же образом, как 8-бром-2-этилсульфанил-6-метилхромен-4-он, с получением продукта в виде твердого вещества (выход: 54%). МС ЭР+ *m/z* 368 $[M+H]^+$.

Стадия 7: 8-ацетил-2-этилсульфанил-3-метил-6-(трифторметил)хромен-4-он. Получали таким же образом, как 8-ацетил-2-этилсульфанил-6-метилхромен-4-он, с получением продукта в виде твердого вещества (выход: 78%). МС ЭР+ *m/z* 331 $[M+H]^+$.

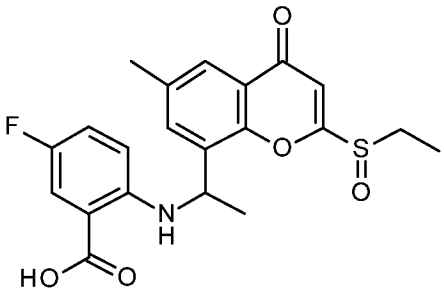
Стадия 8: 2-этилсульфанил-8-(1-гидроксиэтил)-3-метил-6-(трифторметил)хромен-4-он. Получали таким же образом, как 2-этилсульфанил-8-(1-гидроксиэтил)-6-метилхромен-4-он, с получением продукта в виде твердого вещества (неочищенный). МС ЭР+ *m/z* 333 $[M+H]^+$.

Стадия 9: 8-(1-бромэтил)-2-этилсульфанил-3-метил-6-(трифторметил)хромен-4-он. Получали таким же образом, как 8-(1-бромэтил)-2-этилсульфанил-6-метилхромен-4-он, с получением продукта в виде твердого вещества (выход: 53%). МС ЭР+ *m/z* 396 $[M+H]^+$.

Стадия 10: 2-[1-[2-этилсульфанил-3-метил-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота. Получали таким же образом, как 2-[1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойную кислоту, с получением продукта в виде твердого вещества (неочищенный). МС ЭР+ *m/z* 452 $[M+H]^+$.

Стадия 11: 2-[1-[2-этилсульфинил-3-метил-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота. Получали таким же образом, как 2-[1-(2-этилсульфинил-6-фтор-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойную кислоту, с получением 2-[1-[2-этилсульфинил-3-метил-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты (выход: 55%) в виде твердого вещества. МС ЭР+ *m/z* 468 $[M+H]^+$.

[1167] Промежуточное соединение 29: 2-[1-(2-Этилсульфинил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]-5-фторбензойная кислота

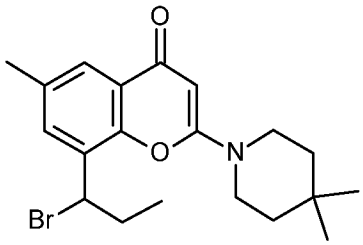


Стадия 1: 2-[1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]-5-фторбензойная кислота. Получали таким же образом, как 2-[1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойную кислоту, с получением продукта в виде твердого вещества (1,5 г, выход: 76%). МС ЭР+ *m/z* 402 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 2-[1-(2-этилсульфинил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]-5-фторбензойная кислота

Получали таким же образом, как 2-[1-(2-этилсульфинил-6-фтор-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойную кислоту, с получением 2-[1-(2-этилсульфинил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]-5-фторбензойной кислоты в виде твердого вещества (700 мг, выход: 45%). МС ЭР+ *m/z* 418 $[M+H]^+$.

[1168] Промежуточное соединение 30: 8-(1-Бромпропил)-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-он

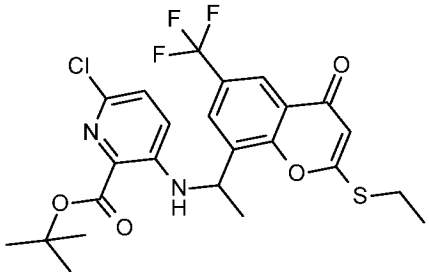


Стадия 1: 2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-8-(1-гидроксипропил)-6-метилхромен-4-он. К раствору 8-бром-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-она (370,0 мг, 1 экв., 1,056 ммоль) в ТГФ (25 мл) при -78 °С по каплям добавляли н-бутиллитий (74,44 мг, 464,8 мкл, 2,5 М в гексанах, 1,1 экв., 1,162 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 20 минут. Затем в реакционную смесь по каплям добавляли пропиональдегид (92,03 мг, 1,5 экв., 1,585 ммоль) в ТГФ (1 мл) и оставляли полученную смесь нагреваться при комнатной температуре, и перемешивали в течение 1 часа. Гасили реакцию насыщенным раствором NH_4Cl (10мл) и экстрагировали этилацетатом (2X50 мл). Сушили органический слой над сульфатом натрия и

концентрировали, и очищали на силикагелевой колонке (10-100% этилацетат в гептане) с получением продукта (65,0 мг, 197 мкмоль, 18,7%). МС ЭР+ *m/z* 330,4 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 8-(1-бромпропил)-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-он. К смеси 2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-8-(1-гидроксипропил)-6-метилхромен-4-она (65,0 мг, 1 экв., 197 мкмоль) в ДХМ (6 мл) добавляли PBr_3 (80,1 мг, 27,9 мкл, 1,5 экв., 296 мкмоль) при 0 °С и перемешивали при 20 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водным раствором $NaHCO_3$ (50 мл), экстрагировали ДХМ (60 мл x 3). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Концентрировали фильтрат и очищали на силикагелевой колонке, элюировали смесью 0-50% этилацетата в гептане с получением 8-(1-бромпропил)-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-она (26 мг, 66 мкмоль, 34%). МС ЭР+ *m/z* 394,2 $[M+2H]^+$.

[1169] Промежуточное соединение 31: трет-Бутил-6-хлор-3-[1-[2-этилсульфанил-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]пиридин-2-карбоксилат



Стадия 1: 8-(1-азидоэтил)-2-этилсульфанил-6-(трифторметил)хромен-4-он. Азид натрия (0,36 мг, 3 экв., 5,6 мкмоль) добавляли к перемешиваемому раствору 8-(1-бромэтил)-2-этилсульфанил-6-(трифторметил)хромен-4-она (0,71 мг, 1 экв., 1,9 мкмоль) в ДМФА (20 мл) при 25 °С и затем нагревали до 80 °С в течение 1,25 часа. Разбавляли реакционную смесь водой (220 мл) и EtOAc (75 мл). Экстрагировали водный слой EtOAc (2 X 75 мл) и затем промывали объединенный органический слой насыщенным солевым раствором (50 мл). Сушили органический слой над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением продукта (0,63 г, выход 99%) в виде маслянистого вещества янтарного цвета. МС ЭР+ m/z 344 $[M+H]^+$.

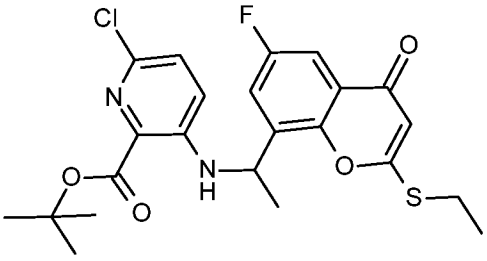
Стадия 2: 8-(1-аминоэтил)-2-этилсульфанил-6-(трифторметил)хромен-4-он. Полимерсвязанный трифенилфосфин (963 мг, 2 экв., 3,67 ммоль) (связь с полимером ~3 ммоль/г, 2 экв., добавляли 1,4 г) добавляли к раствору 8-(1-азидоэтил)-2-этилсульфанил-6-

(трифторметил)хромен-4-она (630 мг, 1 экв., 1,84 ммоль) в ТГФ (18 мл) и воде (4,25 мл) и перемешивали при 25 °C в течение 3 дней. Фильтровали реакционную смесь и промывали смолу смесью ТГФ/вода (1/1, 10 мл) и затем MeOH (10 мл). Концентрировали фильтрат с получением продукта (0,39 г, выход 67%). МС ЭР+ m/z 318 $[M+H]^+$.

Стадия 3: трет-бутил-6-хлор-3-фторпиколинат. 6-Хлор-3-фторпиколиновую кислоту (2,0 г, 1 экв., 11 ммоль), DCC (2,8 г, 1,2 экв., 14 ммоль), DMAP (0,35 г, 0,25 экв., 2,8 ммоль) и tBuOH (1,7 г, 2,2 мл, 2 экв., 23 ммоль) в ДХМ (15 мл) перемешивали при 25 °C в течение 30 минут. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали и очищали на силикагелевой колонке (0-50% этилацетат в гептане) с получением продукта (2,4 г, выход 91%) в виде грязновато-белого твердого вещества. МС ЭР+ m/z 254,2 $[M+Na]^+$.

Стадия 4: трет-бутил-6-хлор-3-[1-[2-этилсульфанил-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]пиридин-2-карбоксилат. 8-(1-Аминоэтил)-2-этилсульфанил-6-(трифторметил)хромен-4-он (390 мг, 1 экв., 1,24 ммоль), трет-бутил-6-хлор-3-фторпиколинат (288 мг, 1 экв., 1,24 ммоль) и DIEA (322 мг, 434 мкл, 2 экв., 2,49 ммоль) в ДМСО (5 мл) нагревали при 100 °C в течение 12 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (3 X 75 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (10-75% EtOAc/гептаны) с получением трет-бутил-6-хлор-3-[1-[2-этилсульфанил-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]пиридин-2-карбоксилата (180 мг, выход 28%). МС ЭР+ m/z 529 $[M+H]^+$.

[1170] Промежуточное соединение 32: трет-Бутил-6-хлор-3-[1-(2-этилсульфанил-6-фтор-4-оксохромен-8-ил)этиламино]пиридин-2-карбоксилат

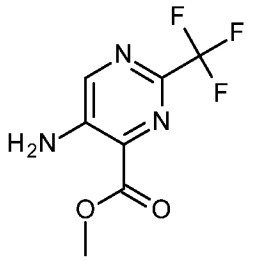


Стадия 1: 8-(1-азидоэтил)-2-этилсульфанил-6-фторхромен-4-он. Получали таким же образом, как 8-(1-азидоэтил)-2-этилсульфанил-6-(трифторметил)хромен-4-он, с получением продукта (0,33 г, выход: 93%). МС ЭР+ *m/z* 294 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 8-(1-аминоэтил)-2-этилсульфанил-6-фторхромен-4-он. Получали таким же образом, как 8-(1-аминоэтил)-2-этилсульфанил-6-(трифторметил)хромен-4-он, с получением продукта (0,13 г, выход: 44%). МС ЭР+ *m/z* 268 $[M+H]^+$.

Стадия 3: трет-бутил-6-хлор-3-[1-(2-этилсульфанил-6-фтор-4-оксохромен-8-ил)этиламино]пиридин-2-карбоксилат. Получали таким же образом, как трет-бутил-6-хлор-3-[1-[2-этилсульфанил-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]пиридин-2-карбоксилат, с получением трет-бутил-6-хлор-3-[1-(2-этилсульфанил-6-фтор-4-оксохромен-8-ил)этиламино]пиридин-2-карбоксилата (0,13 г, выход: 56%). МС ЭР+ *m/z* 479 $[M+H]^+$.

[1171] Промежуточное соединение 33: Метил-5-амино-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксилат

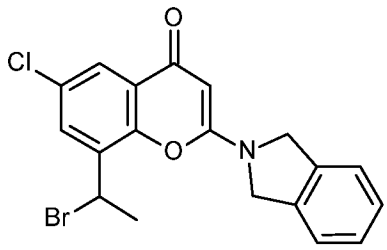


Стадия 1: 4-бром-2-(трифторметил)пиримидин-5-амин. К раствору 2-(трифторметил)пиримидин-5-амина (3 г, 1 экв., 18,4 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли 1-бромпирролидин-2,5-дион (3,93 г, 1,2 экв., 22,1 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Выпаривали ацетонитрил, разделяли остаток в воде и этилацетате (100 мл), разделяли слои и экстрагировали водный слой этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Реакцию повторяли в масштабе 2 г (13,7 ммоль). Полученные неочищенные материалы из обоих экспериментов объединяли и очищали хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 0-30% этилацетата в гептане с получением продукта (4,42 г, 54%) в виде желтого твердого вещества. МС ЭР+ *m/z* 242,0, 244,0 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Метил-5-амино-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксилат. Раствор 4-бром-2-(трифторметил)пиримидин-5-амина (2 г, 1 экв., 8,26 ммоль) в триэтиламине (16 мл) обрабатывали метанолом (7,94 г, 10,0 мл, 30 экв., 247,9 ммоль). Дегазировали смесь и продували аргоном, процесс повторяли три раза. Добавляли Xantphos (286,9 мг, 0,06 экв., 495,9 мкмоль) и $Pd(OAc)_2$ (55,66 мг, 0,03 экв., 247,9 мкмоль). Дегазировали смесь и

продували аргоном (3 х), затем монооксидом углерода (3х). Перемешивали смесь при 70 °С в атмосфере CO (из баллона) в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры разбавляли смесь этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл) и фильтровали через слой целита. Разделяли фильтрат, экстрагировали водный слой этилацетатом (2 х 50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Очищали остаток хроматографией на силикагеле и элюировали смесью 0-30% этилацетата в гептане с получением метил-5-амино-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксилата (1,12 г, 61%) в виде грязновато-белого твердого вещества. МС ЭР+ *m/z* 222,0 $[M+H]^+$.

[1172] Промежуточное соединение 34: 8-(1-Бромэтил)-6-хлор-2-изоиндолин-2-илхромен-4-он



Стадия 1: 8-бром-6-хлор-4-гидроксихромен-2-тион. Получали таким же образом, как 8-бром-4-гидрокси-6-метилхромен-2-тион, с получением продукта (0,80 г). МС ЭР+ *m/z* 291, 293 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 8-бром-6-хлор-2-этилсульфанилхромен-4-он. Получали таким же образом, как 8-бром-2-этилсульфанил-6-метилхромен-4-он, с получением продукта (0,50 г). МС ЭР+ *m/z* 319, 321 $[M+H]^+$

Стадия 3: 8-бром-6-хлор-2-этилсульфонилхромен-4-он. Получали таким же образом, как 8-бром-2-этилсульфонил-3,6-диметилхромен-4-он, с получением продукта.

Стадия 4: 8-бром-6-хлор-2-изоиндолин-2-илхромен-4-он. Получали таким же образом, как 8-бром-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-3,6-диметилхромен-4-он, с получением продукта (0,35 г). МС ЭР+ *m/z* 376, 378 $[M+H]^+$.

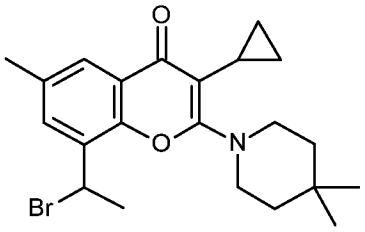
Стадия 5: 8-ацетил-6-хлор-2-изоиндолин-2-илхромен-4-он. Получали таким же образом, как 8-ацетил-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-3,6-диметилхромен-4-он, с получением продукта. МС ЭР+ *m/z* 340 $[M+H]^+$.

Стадия 6: 6-хлор-8-(1-гидроксиэтил)-2-изоиндолин-2-илхромен-4-он. Получали таким же

образом, как 2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-8-(1-гидроксиэтил)-3,6-диметилхромен-4-он, с получением продукта. МС ЭР+ *m/z* 342 $[M+H]^+$.

Стадия 7: 8-(1-бромэтил)-6-хлор-2-изоиндолин-2-илхромен-4-он. Получали таким же образом, как 8-(1-бромэтил)-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-3,6-диметилхромен-4-он, с получением 8-(1-бромэтил)-6-хлор-2-изоиндолин-2-илхромен-4-она (0,12 г). МС ЭР+ *m/z* 404, 406 $[M+H]^+$.

[1173] Промежуточное соединение 35: 8-(1-Бромэтил)-3-циклопропил-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-он



Стадия 1: 8-ацетил-3-бром-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-он. Смесь 8-ацетил-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-она (3,00 г, 9,57 ммоль) и NBS (1,70 г, 9,57 ммоль) в ДХМ (30 мл) перемешивали при 25 °C в течение 0,5 часа. Концентрировали смесь и очищали на силикагелевой колонке, элюировали смесью 0-100% EtOAc в петролейном эфире и смесью 0-50% (EtOAc/ДХМ (3/1)) в петролейном эфире. Продукт с примесями разбавляли ДХМ (80 мл), промывали водным раствором NaOH (0,1 М, 100 мл x 4), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде твердого вещества (2,98 г, 79%). МС ЭР+ *m/z* 392 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 8-ацетил-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-3-винилхромен-4-он. Смесь 8-ацетил-3-бром-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-она (1,00 г, 2,55 ммоль), трибутил(винил)станнана (1,21 г, 3,82 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (295 мг, 0,255 ммоль), CuI (146 мг, 0,765 ммоль) и CsF (1,16 г, 7,65 ммоль) в толуоле (10 мл) перемешивали при 130 °C в атмосфере N_2 в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры гасили смесь насыщенным водным раствором KF (30 мл) и перемешивали в течение 1 часа, затем фильтровали и промывали осадок на фильтре ДХМ (50 мл). Фильтрат экстрагировали ДХМ (50 мл x 3), промывали насыщенным солевым раствором (80 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали на силикагелевой колонке, элюировали смесью 0-40% EtOAc в петролейном эфире с получением продукта в виде твердого вещества (670 мг,

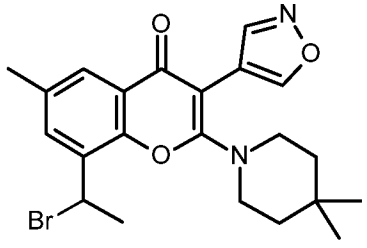
77%). МС ЭР+ *m/z* 340 $[M+H]^+$.

Стадия 3: 8-ацетил-3-циклопропил-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-он. В смесь 8-ацетил-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-3-винилхромен-4-она (300 мг, 0,884 ммоль) в ДХМ (6 мл) по каплям добавляли $ZnEt_2$ (1 М, 4,42 ммоль) и CH_2I_2 (2,37 г, 8,84 ммоль) при 0 °С в атмосфере N_2 и перемешивали при 25 °С в течение 16 часов. Гасили смесь насыщенным водным раствором NH_4Cl (10 мл), экстрагировали ДХМ (20 мл х 3), промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали на силикагелевой колонке, элюировали смесью 0-35% EtOAc в петролейном эфире с получением продукта в виде смолистого вещества (320 мг, неочищенный). МС ЭР+ *m/z* 354 $[M+H]^+$.

Стадия 4: 3-циклопропил-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-8-(1-гидроксиэтил)-6-метилхромен-4-он. Получали таким же образом, как 2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-8-(1-гидроксиэтил)-3,6-диметилхромен-4-он, с получением продукта. МС ЭР+ *m/z* 356 $[M+H]^+$.

Стадия 5: 8-(1-бромэтил)-3-циклопропил-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-он. Получали таким же образом, как 8-(1-бромэтил)-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-3,6-диметилхромен-4-он, с получением 8-(1-бромэтил)-3-циклопропил-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-она в виде твердого вещества. МС ЭР+ *m/z* 417, 419 $[M+H]^+$.

[1174] Промежуточное соединение 36: 8-(1-Бромэтил)-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-3-изоксазол-4-ил-6-метилхромен-4-он



Стадия 1: 8-ацетил-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-3-изоксазол-4-ил-6-метилхромен-4-он. Смесь 8-ацетил-3-бром-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-она (300 мг, 0,765 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазола (224 мг, 1,15 ммоль), ди-трет-бутил(циклопентил)фосфана дихлорпалладия-железа (50 мг, 0,76 ммоль) и ТЭА (232 мг, 2,29 ммоль) в H_2O (2 мл) и ТГФ (10 мл) перемешивали при 25 °С в атмосфере N_2 в течение 40 часов. Гасили смесь H_2O (20 мл), экстрагировали EtOAc (100 мл х 3), промывали насыщенным солевым раствором (100 мл х 2), сушили с помощью Na_2SO_4, фильтровали и

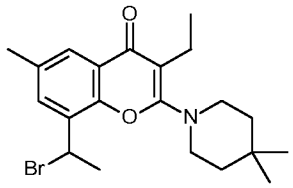
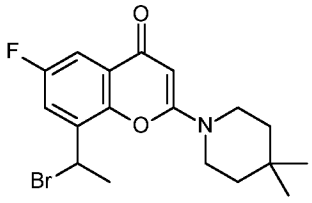
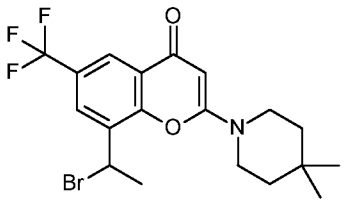
концентрировали. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 0%-28% EtOAc в петролейном эфире с получением 8-ацетил-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-3-изоксазол-4-ил-6-метилхромен-4-она в виде твердого вещества (220 мг, 76%). МС ЭР+ *m/z* 381 $[M+H]^+$.

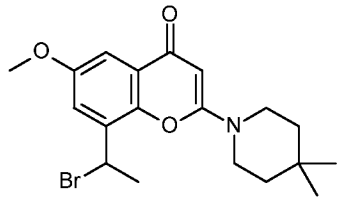
Стадия 2: 2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-8-(1-гидроксиэтил)-3-изоксазол-4-ил-6-метилхромен-4-он. Получали таким же образом, как 2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-8-(1-гидроксиэтил)-3,6-диметилхромен-4-он, с получением продукта. МС ЭР+ *m/z* 383 $[M+H]^+$.

Стадия 3: 8-(1-бромэтил)-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-3-изоксазол-4-ил-6-метилхромен-4-он. Получали таким же образом, как 8-(1-бромэтил)-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-3,6-диметилхромен-4-он, с получением 8-(1-бромэтил)-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-3-изоксазол-4-ил-6-метилхромен-4-она в виде твердого вещества. МС ЭР+ *m/z* 444, 446 $[M+H]^+$.

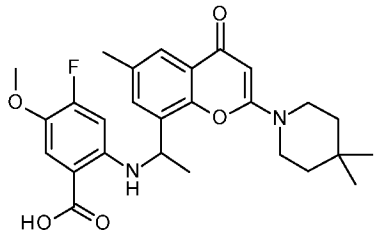
[1175] Следующие соединения в таблице 6 получали по существу так, как описано для 8-(1-бромэтил)-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-3,6-диметилхромен-4-она, стадии 1-9.

[1176] Таблица 6

№ промежуточного соединения	Химическое название	Структура	ЭР/МС m/z (M+H)
37	8-(1-бромэтил)-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-3-этил-6-метилхромен-4-он		406
38	8-(1-бромэтил)-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-фторхромен-4-он		382
39	8-(1-бромэтил)-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-(трифторметил)хромен-4-он		432

40	8-(1-бромэтил)-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метоксихромен-4-он		394

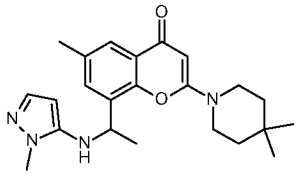
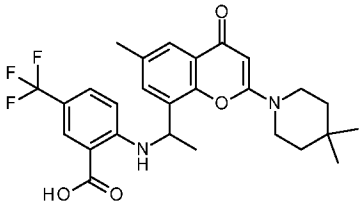
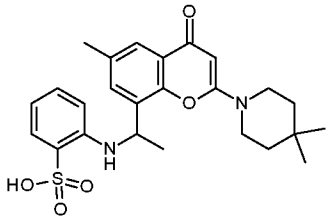
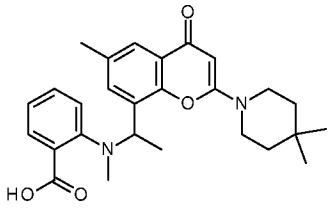
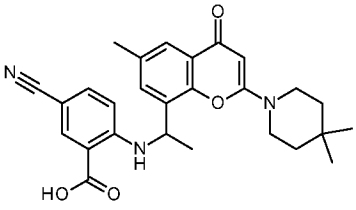
[1177] Пример 1: 2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-4-фтор-5-метоксибензойная кислота

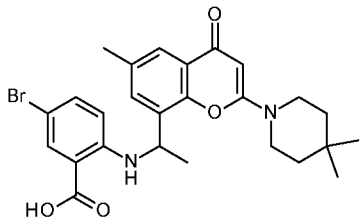
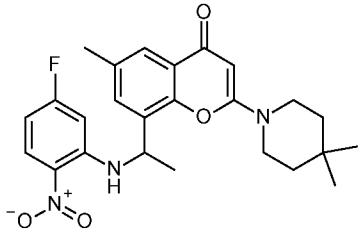
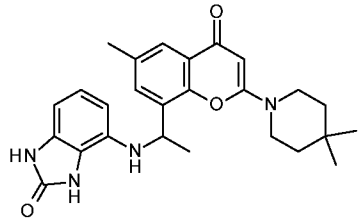
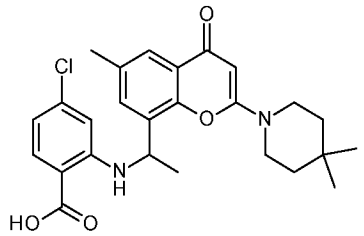
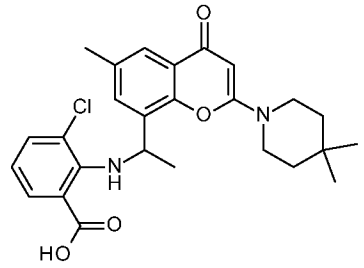
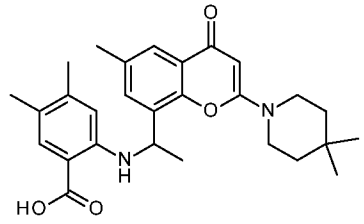


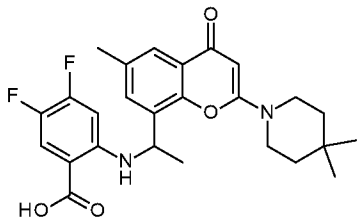
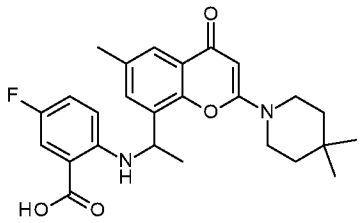
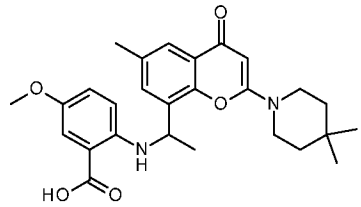
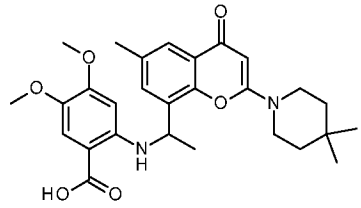
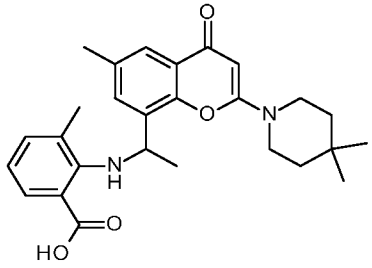
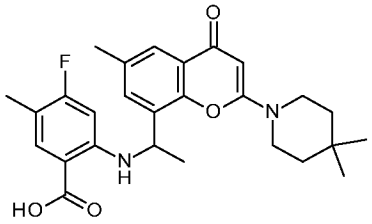
Смесь 8-(1-бромэтил)-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-она (40 мг, 0,11 ммоль) и 2-амино-4-фтор-5-метоксибензойной кислоты (39 мг, 0,21 ммоль) в ДМФА (1 мл) перемешивали при 80 °C в течение 12 часов. После охлаждения до комнатной температуры доводили смесь до pH = 12 с помощью NaOH (водн., 2 М), разбавляли H_2O (15 мл) и промывали EtOAc (20 мл x2). Водную фазу доводили до pH = 2 с помощью HCl (водн., 1 М) и экстрагировали EtOAc (20 мл x2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-4-фтор-5-метоксибензойной кислоты в виде твердого вещества (11,6 мг, 22%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 0,98 (с, 6 H), 1,38-1,43 (м, 4 H), 1,56 (д, *J*=6,8 Гц, 3 H), 2,31 (с, 3 H), 3,54 (дд, *J*=6,8, 4,4 Гц, 4 H), 3,72 (с, 3 H), 5,01 (с, 1 H), 5,52 (с, 1 H), 6,37 (д, *J*=14,0 Гц, 1 H), 7,35 (д, *J*=2,0 Гц, 1 H), 7,51 (д, *J*=10,0 Гц, 1 H), 7,60 (д, *J*=1,6 Гц, 1 H), 8,26 (с, 1 H). МС ЭР+ *m/z* 483 $[M+H]^+$.

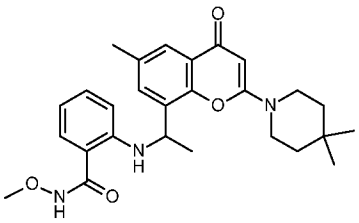
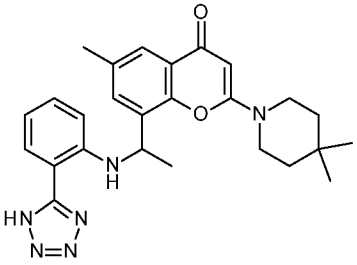
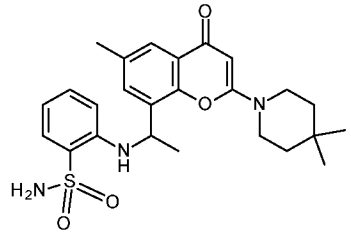
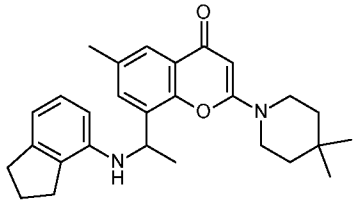
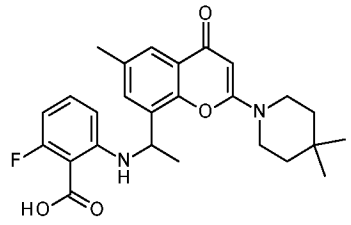
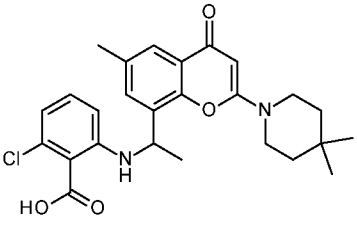
[1178] Следующие соединения в таблице 7 получали по существу так, как описано для 2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-4-фтор-5-метоксибензойной кислоты. Если пример очищали методом хиральной СЖХ, то хиральная колонка и элюент указаны в последней колонке (см. таблицы 4 и 5).

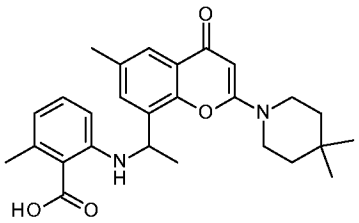
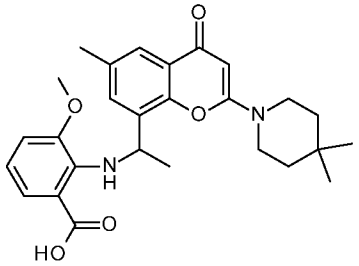
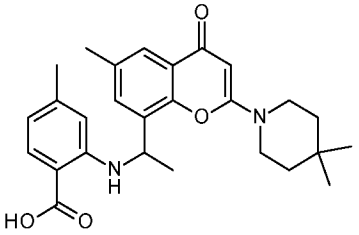
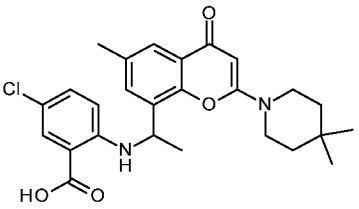
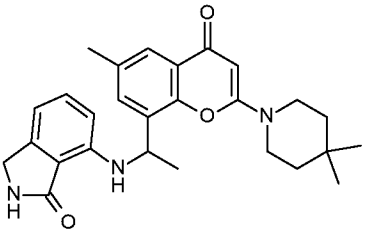
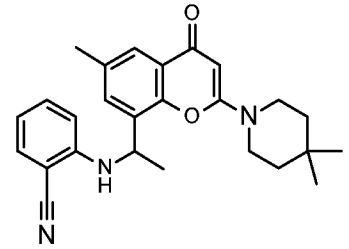
[1179] Таблица 7

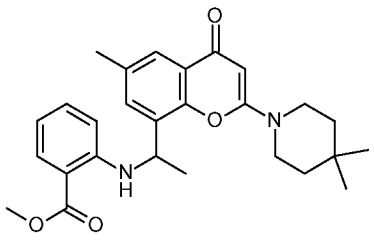
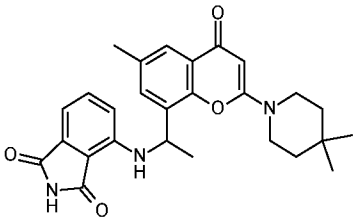
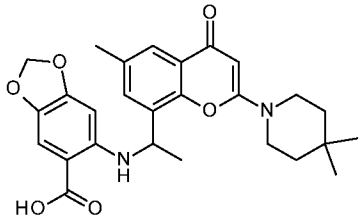
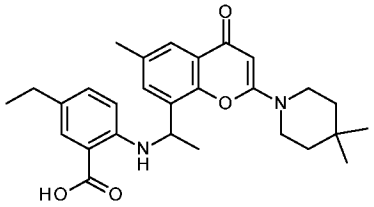
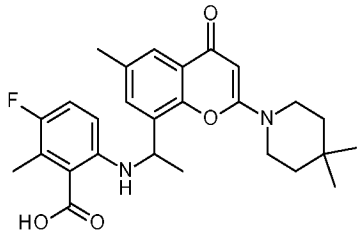
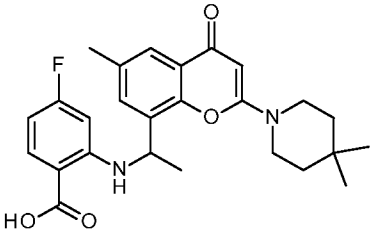
№ примера	Химическое название	Структура	ЭР/МС m/z (M+H) и хиральный метод
2	2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-8-[1-[(2-метилпиразол-3-ил)амино]этил]хромен-4-он		395
3	2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-5-(трифторметил)бензойная кислота		503
4	2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензолсульфоновая кислота		471
5	2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этил-метиламино]бензойная кислота		449
6	5-Циано-2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		460

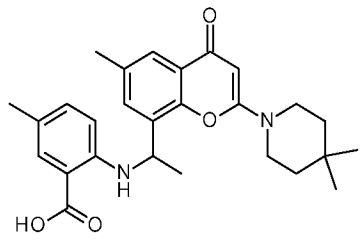
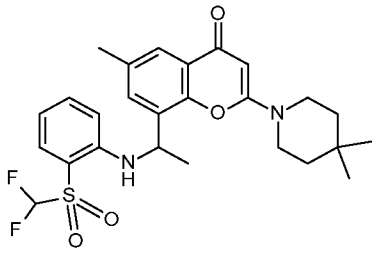
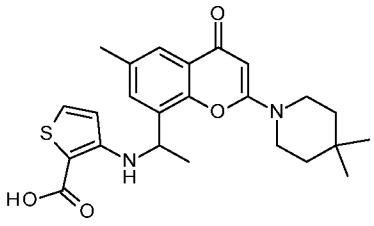
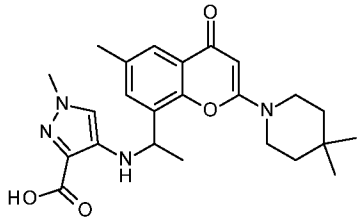
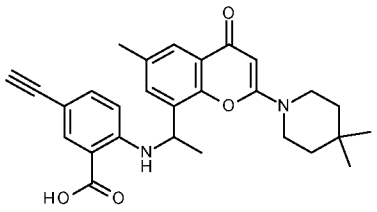
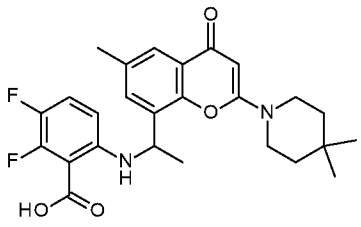
7	5-Бром-2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		513
8	2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-8-[1-(5-фтор-2-нитроанилино)этил]-6-метилхромен-4-он		454
9	4-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-1,3-дигидробензимидазол-2-он		447
10	4-хлор-2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		469
11	3-хлор-2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		469
12	2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-4,5-диметилбензойная кислота		463

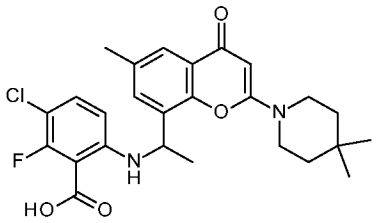
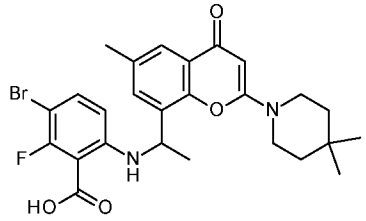
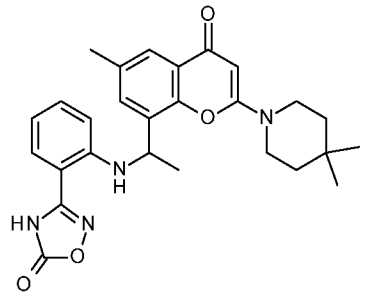
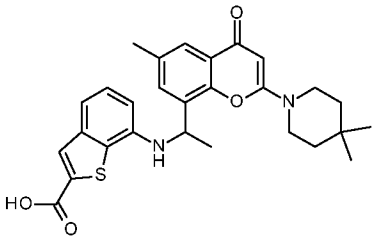
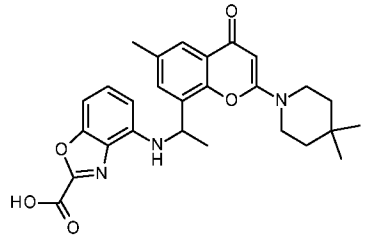
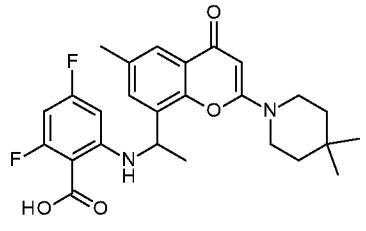
13	2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-4,5-дифторбензойная кислота		470
14	2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-5-фторбензойная кислота		453
15	2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-5-метоксибензойная кислота		465
16	2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-4,5-диметоксибензойная кислота		495
17	2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-3-метилбензойная кислота		467
18	2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-4-фтор-5-метилбензойная кислота		467

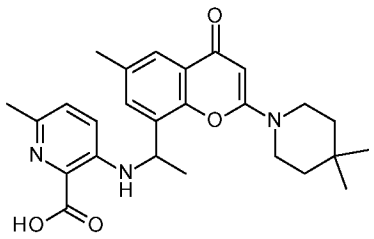
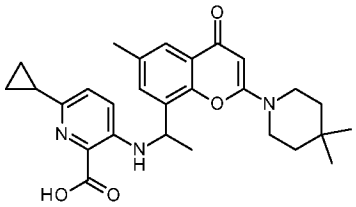
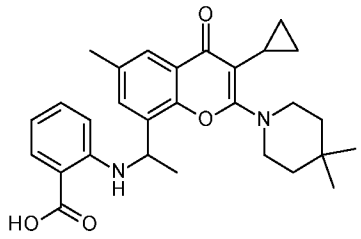
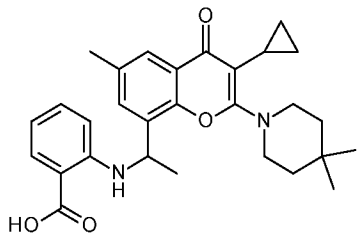
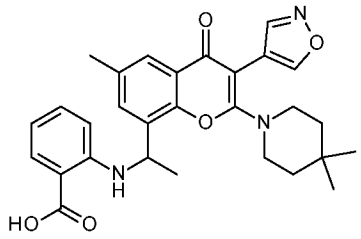
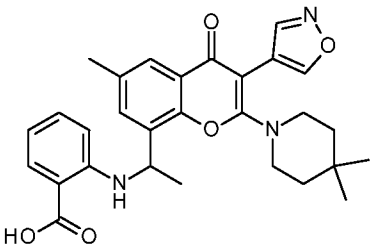
19	2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-N-метоксибензамид		464
20	2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-8-[1-[2-(1H-тетразол-5-ил)анилино]этил]хромен-4-он		459
21	2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензолсульфонамид		470
22	2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-8-[1-(индан-4-иламино)этил]-6-метилхромен-4-он		431
23	2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-6-фторбензойная кислота		453
24	2-хлор-6-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		469

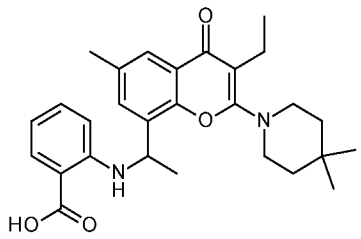
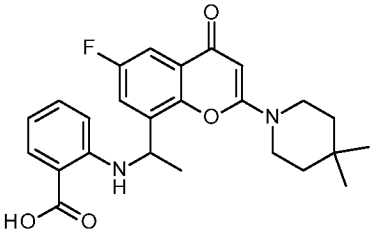
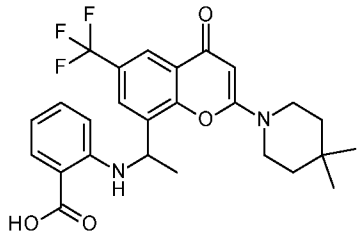
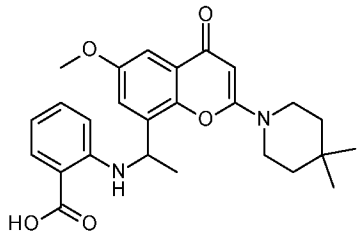
25	2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-6-метилбензойная кислота		349
26	2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-3-метоксибензойная кислота		465
27	2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-4-метилбензойная кислота		467
28	5-хлор-2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		469
29	7-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]изоиндолин-1-он		446
30	2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензонитрил		416

31	Метил-2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензоат		449
32	4-((1-(2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этил)амино)изоиндолин-1,3-дион		460
33	6-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-1,3-бензодиоксол-5-карбоновая кислота		479
34	2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-5-этилбензойная кислота		463
35	6-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-3-фтор-2-метилбензойная кислота		467
36	2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-4-фторбензойная кислота		453

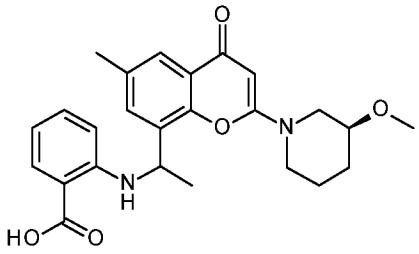
37	2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-6-метилбензойная кислота		449
38	8-[1-[2-(Дифторметилсульфонил)анилино]этил]-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-он		505
39	3-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]тиофен-2-карбоновая кислота		441
40	4-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-1-метилпиразол-3-карбоновая кислота		439
41	2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-5-этинилбензойная кислота		459
42	6-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-2,3-дифторбензойная кислота		471

43	3-хлор-6-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-2-фторбензойная кислота		487
44	3-Бром-6-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-2-фторбензойная кислота		531
45	3-[2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]фенил]-4H-1,2,4-оксадиазол-5-он		475
46	7-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензотиофен-2-карбоновая кислота		491
47	4-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-1,3-бензоксазол-2-карбоновая кислота		476
48	2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-4,6-дифторбензойная кислота		504

49	3-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-6-метилпиридин-2-карбоновая кислота		450
50	6-циклопропил-3-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]пиридин-2-карбоновая кислота		476
51	2-[1-[3-циклопропил-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		475 R, 14
52	2-[1-[3-циклопропил-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		475 R, 14
53	2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-3-изоксазол-4-ил-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		502 W, 24
54	2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-3-изоксазол-4-ил-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		502 W, 24

55	2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-3-этил-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		463
56	2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-фтор-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		439
57	2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		489
58	2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метокси-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		451

[1180] Пример 59: 2-[1-[2-[(3S)-3-Метокси-1-пиперидил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота



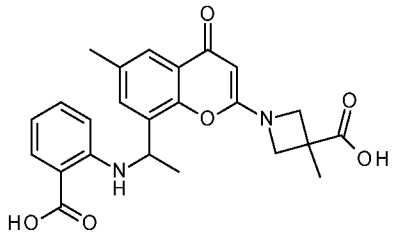
Стадия 1. Смесь метил-2-[1-(2-этилсульфинил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензоата (50 мг, 0,12 ммоль), (3S)-3-метоксипиперидина (37 мг, 0,24 ммоль, соль HCl) и DIPEA (156 мг, 1,21 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) перемешивали при 40 °C в течение

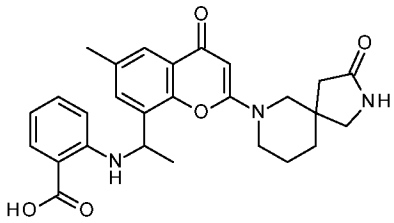
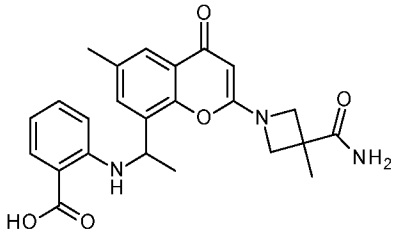
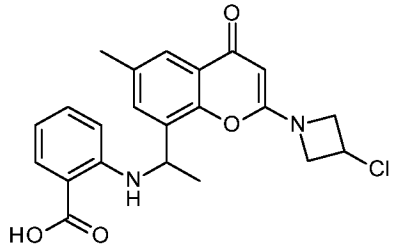
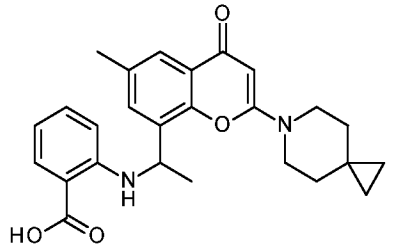
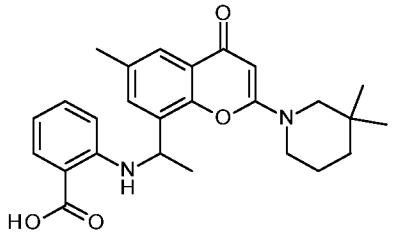
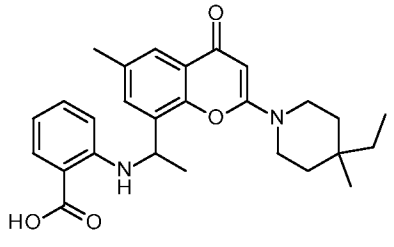
46 часов. Разбавляли смесь водой (15 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 0-5% MeOH в ДХМ с получением метил-2-[1-[2-[(3S)-3-метокси-1-пиперидил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензоата в виде смолистого вещества (40 мг, 73%). МС ЭР+ *m/z* 451 $[M+H]^+$.

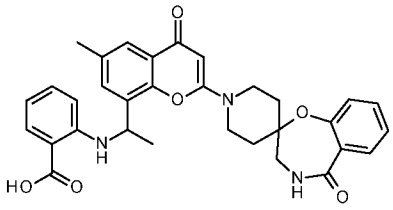
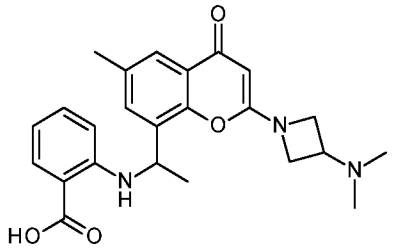
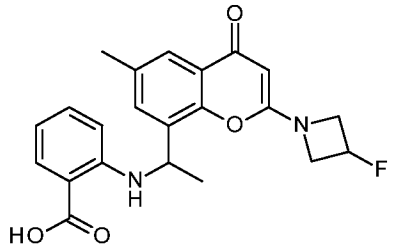
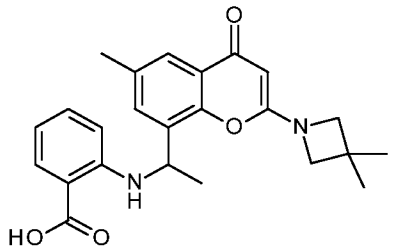
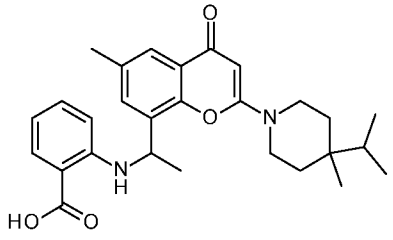
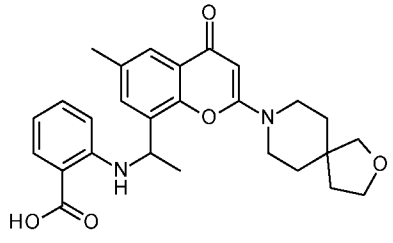
Стадия 2. Смесь метил-2-[1-[2-[(3S)-3-метокси-1-пиперидил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензоата (40 мг, 0,089 ммоль) и NaOH (14 мг, 0,36 ммоль) в MeOH (2 мл) и H_2O (2 мл) перемешивали при 40 °C в течение 16 часов. Концентрировали смесь и очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-[1-[2-[(3S)-3-метокси-1-пиперидил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты в виде твердого вещества (14,82 мг, 38%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,45-1,58 (м, 1 H), 1,58 (д, *J* = 6,8 Гц, 3 H), 1,57-1,69 (м, 1 H), 1,69-1,80 (м, 1 H), 1,80-1,92 (м, 1 H), 2,30 (с, 3 H), 3,28 (д, *J* = 5,6 Гц, 3 H), 3,45-3,60 (м, 4 H), 3,65-3,75 (м, 1 H), 5,00-5,12 (м, 1 H), 5,56 (с, 1 H), 6,38 (т, *J* = 9,2 Гц, 1 H), 6,53 (т, *J* = 7,2 Гц, 1 H), 7,19 (т, *J* = 8,0 Гц, 1 H), 7,36 (д, *J* = 2,0 Гц, 1 H), 7,60 (д, *J* = 2,0 Гц, 1 H), 7,81 (дд, *J* = 8,0, 1,6 Гц, 1 H), 8,65 (шс, 1 H). МС ЭР+ *m/z* 437 $[M+H]^+$.

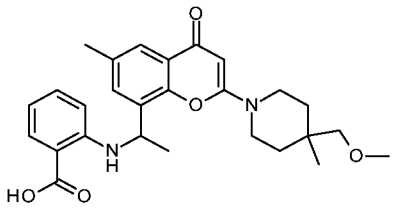
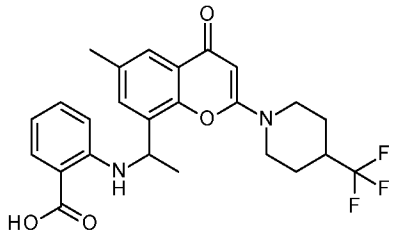
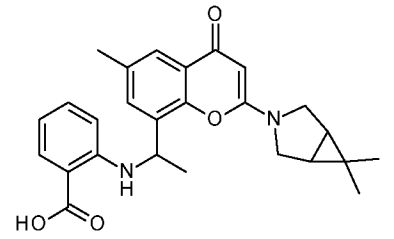
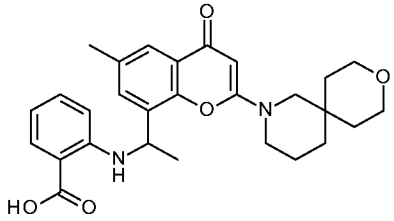
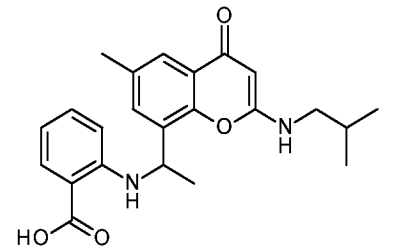
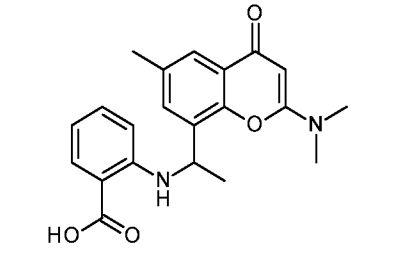
[1181] Следующие соединения в таблице 8 получали по существу так, как описано для 2-[1-[2-[(3S)-3-метокси-1-пиперидил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты. Если пример очищали методом хиральной СЖХ, то хиральная колонка и элюент указаны в последней колонке (см. таблицы 4 и 5).

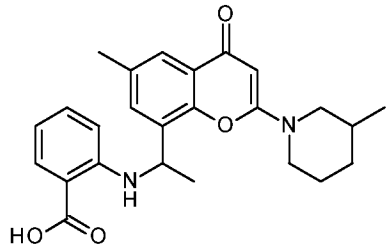
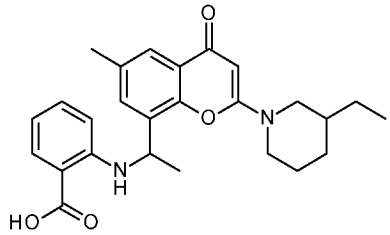
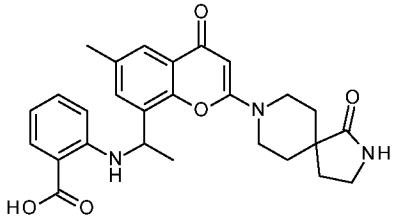
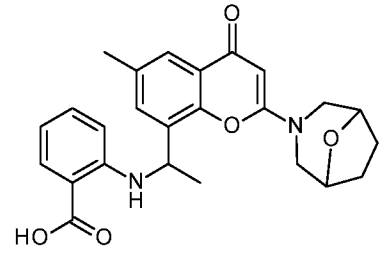
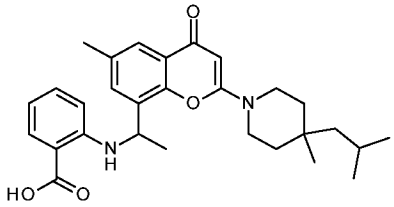
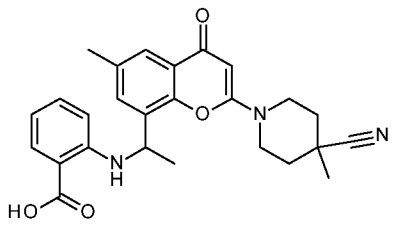
[1182] Таблица 8

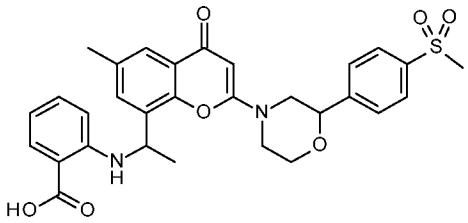
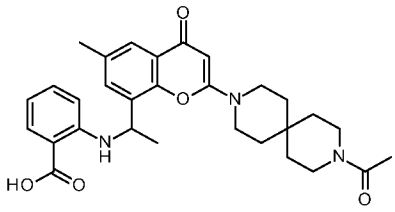
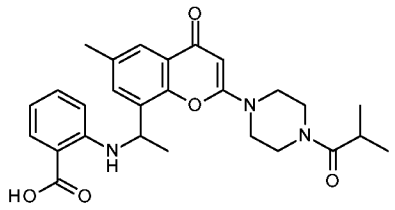
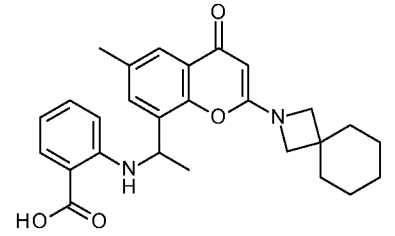
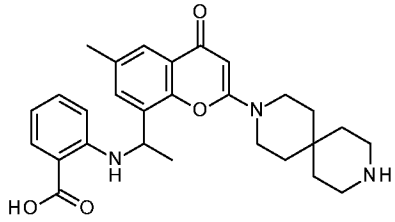
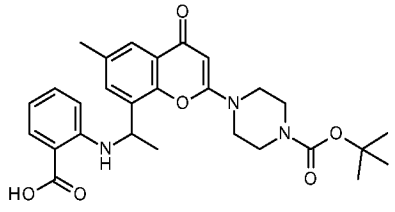
№ примера	Химическое название	Структура	ЭР/МС m/z (M+H) и хиральный метод
60	1-[8-[1-(2-карбоксианилино)этил]-6-метил-4-оксохромен-2-ил]-3-метилазетидин-3-карбоновая кислота		437

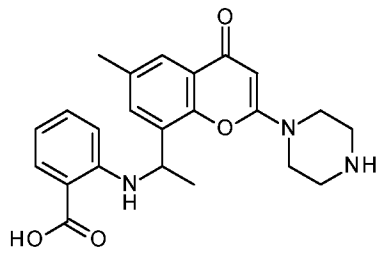
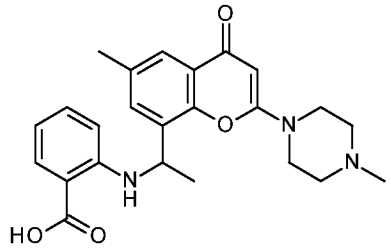
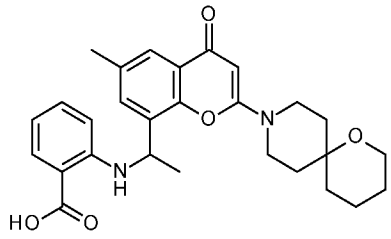
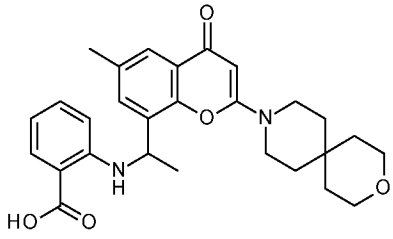
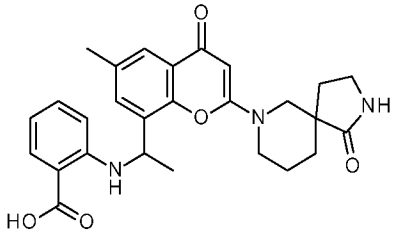
61	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-(3-оксо-2,7-диазаспиро[4,5]декан-7-ил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		476
62	2-[1-[2-(3-Карбамоил-3-метилазетидин-1-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		436
63	2-[1-[2-(3-хлоразетидин-1-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		413
64	2-[1-[2-(6-Азаспиро[2,5]октан-6-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		433
65	2-[1-[2-(3,3-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		435
66	2-[1-[2-(4-Этил-4-метил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		449

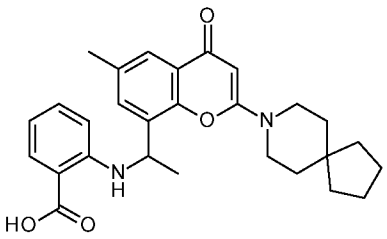
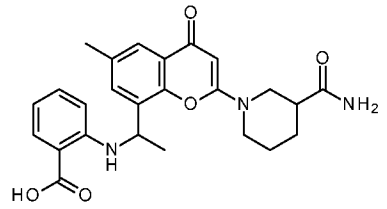
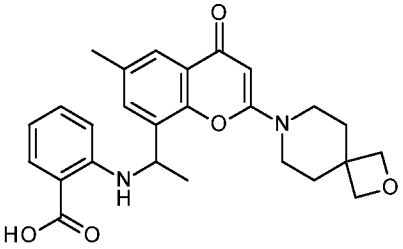
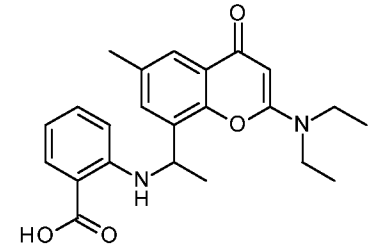
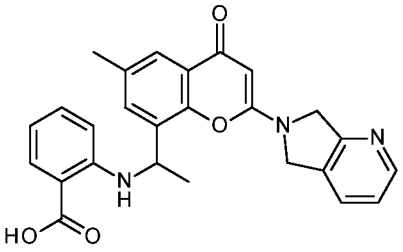
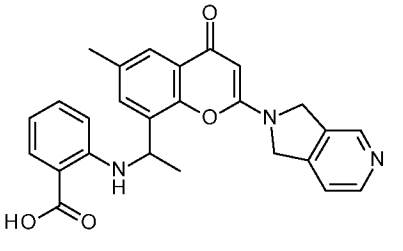
67	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-(5-оксоспиро[3,4-дигидро-1,4-бензоксазепин-2,4'-пиперидин]-1'-ил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		554
68	2-[1-[2-[3-(Диметиламино)азетидин-1-ил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		422
69	2-[1-[2-(3-фторазетидин-1-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		397
70	2-[1-[2-(3,3-диметилазетидин-1-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		407
71	2-[1-[2-(4-Изопропил-4-метил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		463
72	2-[1-[6-Метил-2-(2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		463

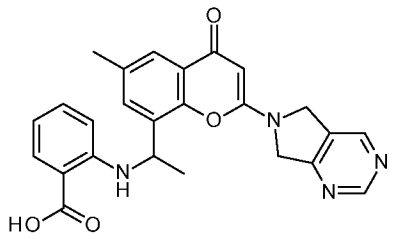
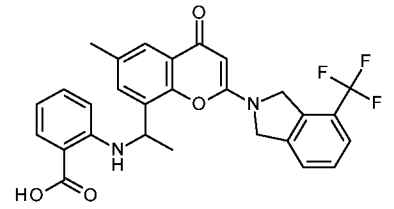
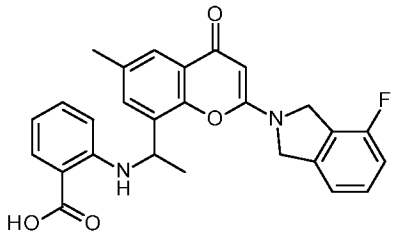
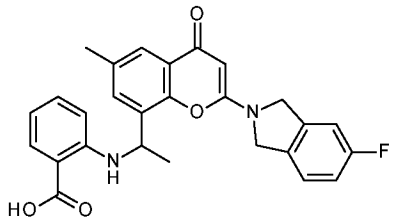
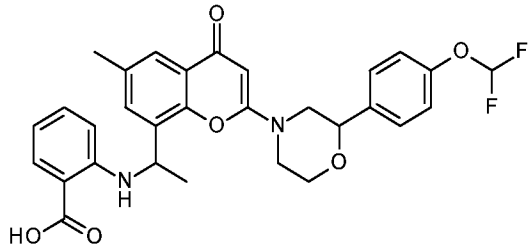
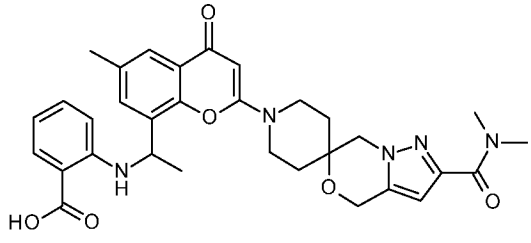
73	2-[1-[2-[4-(Метоксиметил)-4-метил-1-пиперидил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		465
74	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-[4-(трифторметил)-1-пиперидил]хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		475
75	2-[1-[2-(6,6-диметил-3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		433
76	2-[1-[6-Метил-2-(9-окса-2-азаспиро[5,5]ундекан-2-ил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		477
77	2-[1-[2-(Изобутиламино)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		395
78	2-[1-[2-(Диметиламино)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		367

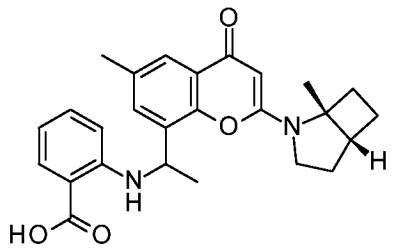
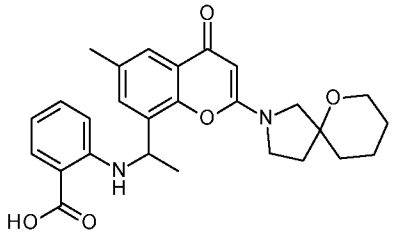
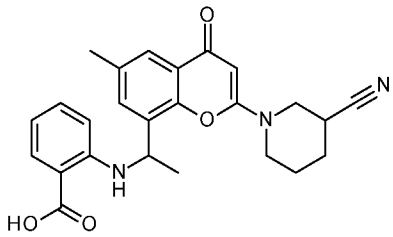
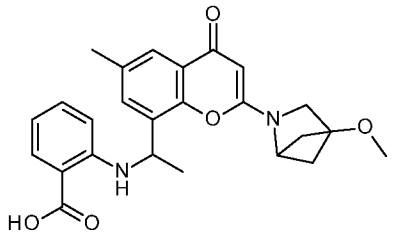
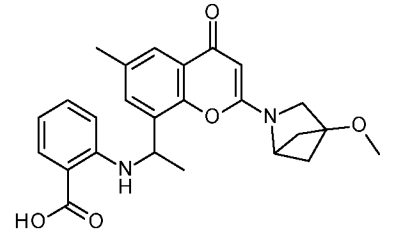
79	2-[1-[6-Метил-2-(3-метил-1-пиперидил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		421
80	2-[1-[2-(3-Этил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		435
81	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-(1-оксо-2,8-диазаспиро[4,5]декан-8-ил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		476
82	2-[1-[6-Метил-2-(8-окса-3-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		435
83	2-[1-[2-(4-Изобутил-4-метил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		477
84	2-[1-[2-(4-Циано-4-метил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота[a]		446

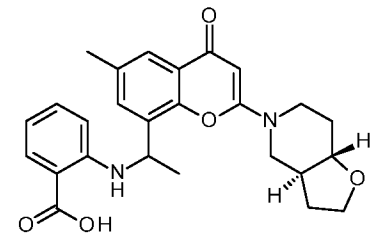
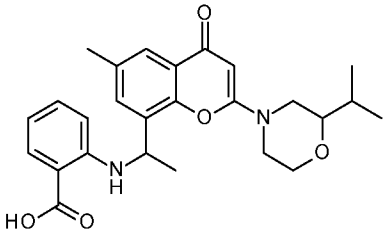
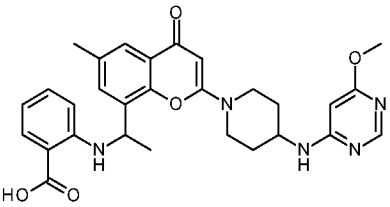
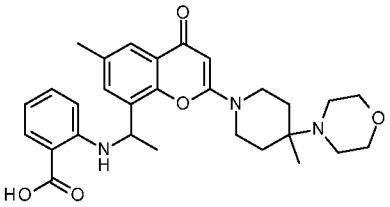
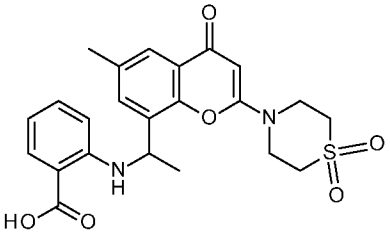
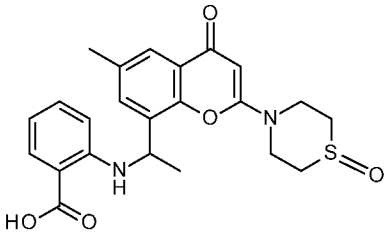
85	2-[1-[6-Метил-2-[2-(4-метилсульфонилфенил)морфолин-4-ил]-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		563
86	2-[1-[2-(3-Ацетил-3,9-диазаспиро[5,5]ундекан-9-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		518
87	2-[1-[6-Метил-2-[4-(2-метилпропаноил)пиперазин-1-ил]-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		478
88	2-[1-[2-(2-Азаспиро[3,5]нонан-2-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		447
89	2-[1-[2-(3,9-диазаспиро[5,5]ундекан-3-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		476
90	2-[1-[2-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		508

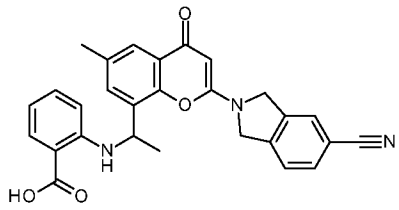
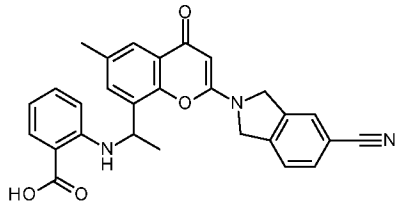
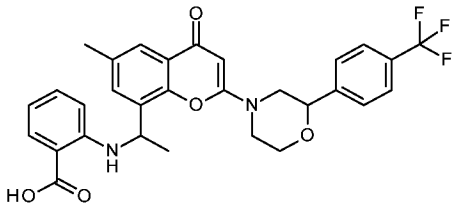
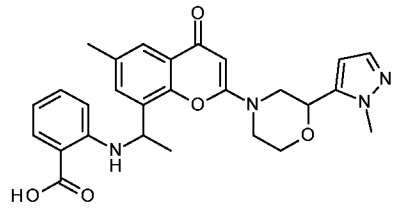
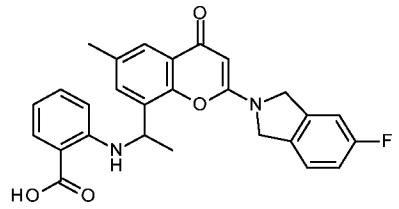
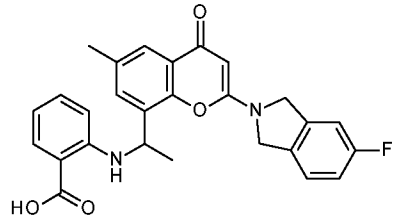
91	2-[1-(6-Метил-4-оксо-2-пиперазин-1-илхромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота		408
92	2-[1-[6-Метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		422
93	2-[1-[6-Метил-2-(1-окса-9-азаспиро[5,5]ундекан-9-ил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		477
94	2-[1-[6-Метил-2-(3-окса-9-азаспиро[5,5]ундекан-9-ил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		477
95	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-(1-оксо-2,9-диазаспиро[4,5]декан-9-ил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		476

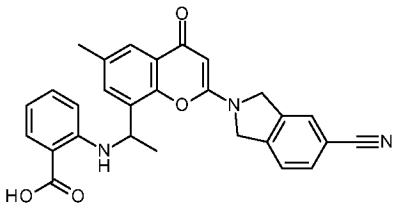
96	2-[1-[2-(8-Азаспиро[4,5]декан-8-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		461
97	2-[1-[2-(3-Карбамоил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		450
98	2-[1-[6-Метил-2-(2-окса-7-азаспиро[3,5]нонан-7-ил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		449
99	2-[1-[2-(Диэтиламино)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		395
100	2-[1-[2-(5,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		442
101	2-[1-[2-(1,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-2-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		442

102	2-[1-[2-(5,7-дигидропирроло[3,4-d]пиримидин-6-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		443
103	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-[4-(трифторметил)изоиндолин-2-ил]хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		509
104	2-[1-[2-(4-фторизоиндолин-2-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		459
105	2-[1-[2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		459
106	2-[1-[2-[2-[4-(Дифторметокси)фенил]морфолин-4-ил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		551
107	2-[1-[2-[2-(Диметилкарбамоил)спиро[4,7-дигидропиразоло[5,1-c][1,4]оксазин-6,4'-		586

	пиперидин]-1'-ил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		
108	2-[1-[6-Метил-2-[(1R,5R)-1-метил-2-азабицикло[3,2,0]гептан-2-ил]-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		433
109	2-[1-[6-Метил-2-(6-окса-2-азаспиро[4,5]декан-2-ил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		463
110	2-[1-[2-(3-Циано-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		432
111	2-[1-[2-(4-Метокси-2-азабицикло[2,1,1]гексан-2-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		435 X, 38
112	2-[1-[2-(4-Метокси-2-азабицикло[2,1,1]гексан-2-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		435 X, 38

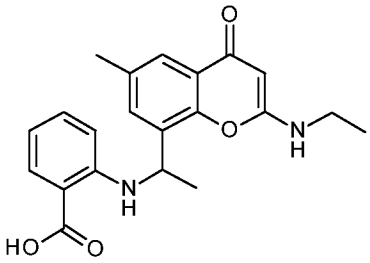
113	2-[1-[2-[(3aS,7aS)-3,3a,4,6,7,7a-Гексагидро-2H-фуро[3,2-c]пиридин-5-ил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		449
114	2-[1-[2-(2-Изопропилморфолин-4-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		451
115	2-[1-[2-[4-[(6-Метоксипиримидин-4-ил)амино]-1-пиперидил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		530
116	2-[1-[6-Метил-2-(4-метил-4-морфолино-1-пиперидил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		506
117	2-[1-[2-(1,1-диоксо-1,4-тиазинан-4-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		457
118	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-(1-оксо-1,4-тиазинан-4-ил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		441

119	2-[1-[2-(5-Цианоизоиндолин-2-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		466 J, 18
120	2-[1-[2-(5-Цианоизоиндолин-2-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		466 J, 18
121	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-[2-[4-(трифторметил)фенил]морфолин-4-ил]хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		553
122	2-[1-[6-Метил-2-[2-(2-метилпиразол-3-ил)морфолин-4-ил]-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		489
123	2-[1-[2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		459
124	2-[1-[2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		459

125	2-[1-[2-(5-Цианоизоиндолин-2-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		466

[a]В качестве основания вместо NaOH использовали $LiOH-H_2O$.

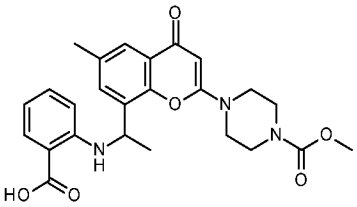
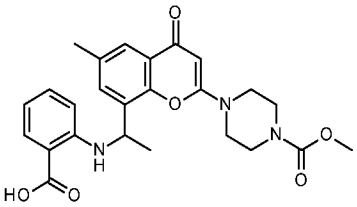
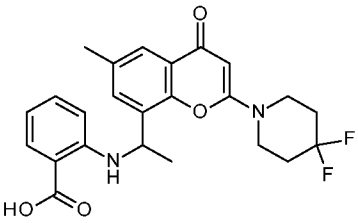
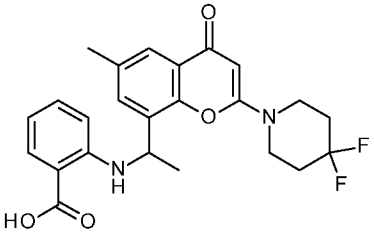
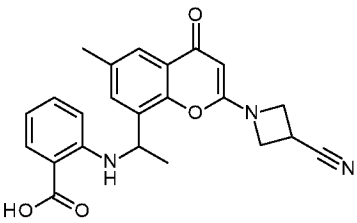
[1183] Пример 126: 2-[1-[2-(Этиламино)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота

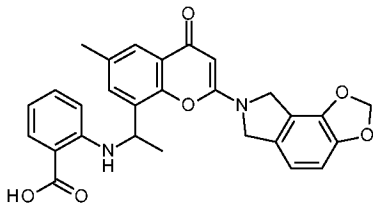
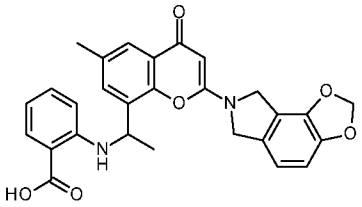
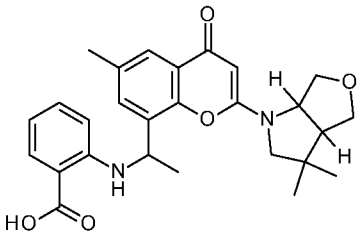
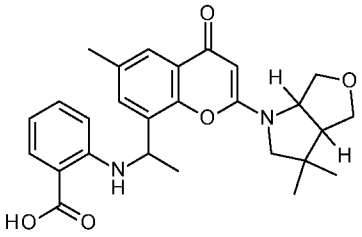
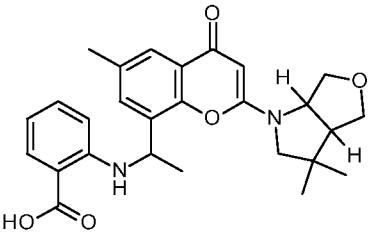


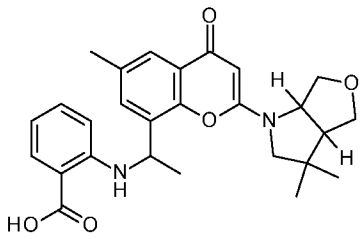
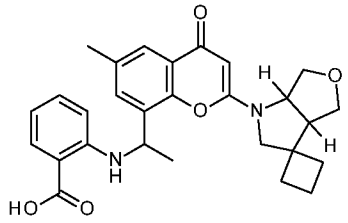
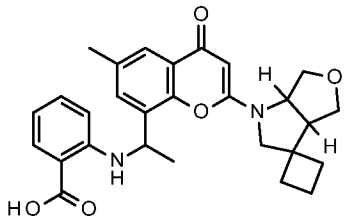
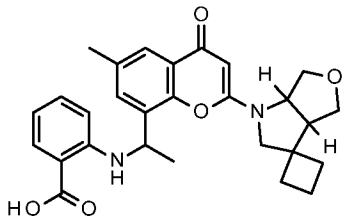
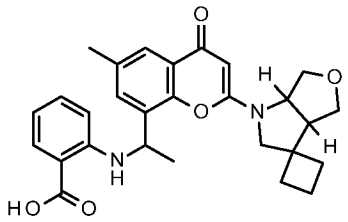
Смесь 2-[1-(2-этилсульфинил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойной кислоты (30 мг, 0,075 ммоль), этанамина (25 мг, 0,30 ммоль, HCl) и DIPEA (68 мг, 0,53 ммоль) в ДХМ (2 мл) перемешивали при 35 °C в течение 20 часов. Разбавляли смесь водой (10 мл) и ДХМ (20 мл), доводили до pH = 4 с помощью HCl (водн., 1 М) и экстрагировали ДХМ (20 мл). Сушили экстракт над безводным Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-[1-[2-(этиламино)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты в виде твердого вещества (11 мг, 40%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 1,21 (т, *J*=7,2 Гц, 3 H), 1,56 (д, *J*=6,8 Гц, 3 H), 2,28 (с, 3 H), 3,26-3,29 (м, 2 H), 5,10-5,13 (м, 1 H), 5,25 (с, 1 H), 6,43 (д, *J*=8,8 Гц, 1 H), 6,54 (т, *J*=7,6 Гц, 1 H), 7,22-7,26 (м, 1 H), 7,32 (д, *J*=2,0 Гц, 1 H), 7,58 (д, *J*=1,2 Гц, 1 H), 7,80 (дд, *J*=8,0, 1,6 Гц, 1 H), 8,08 (с, 1 H), 8,37 (д, *J*=6,4 Гц, 1 H), 12,77 (шс, 1 H). МС ЭР+ *m/z* 367 $[M+H]^+$.

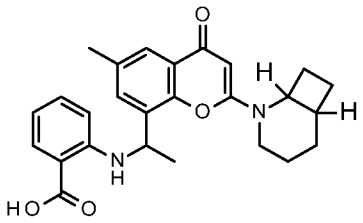
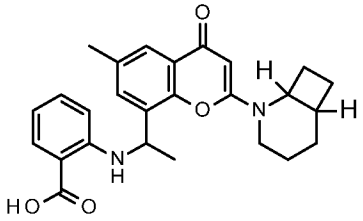
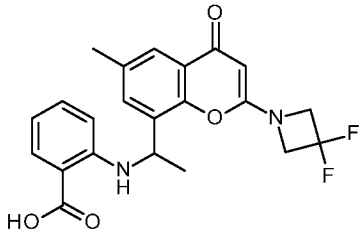
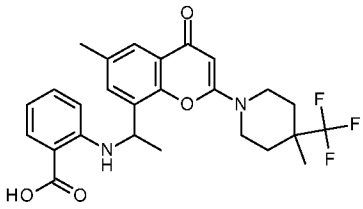
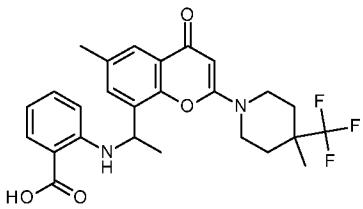
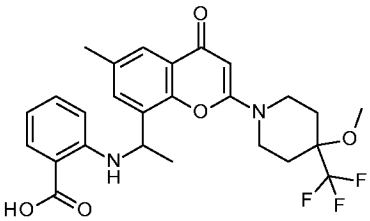
[1184] Следующие соединения в таблице 9 получали по существу так, как описано для 2-[1-[2-(этиламино)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты. Если пример очищали методом хиральной СЖХ, то хиральная колонка и элюент указаны в последней колонке (см. таблицы 4 и 5).

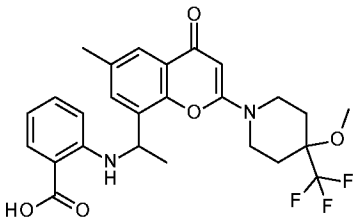
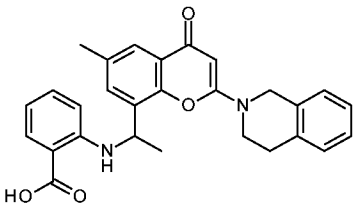
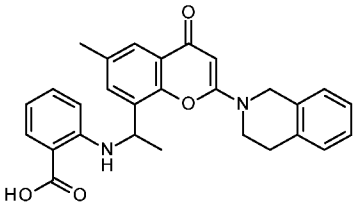
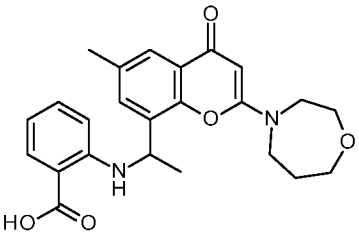
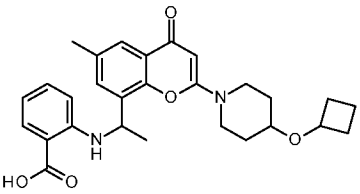
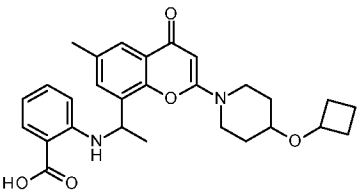
[1185] Таблица 9

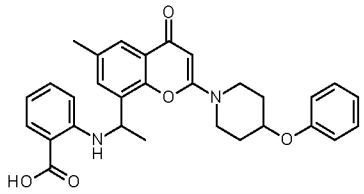
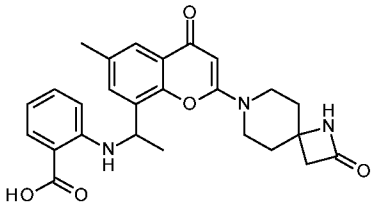
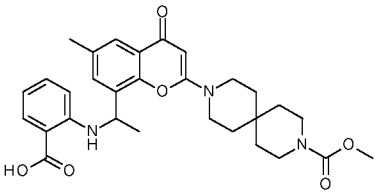
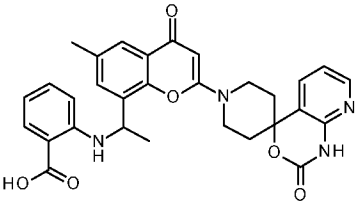
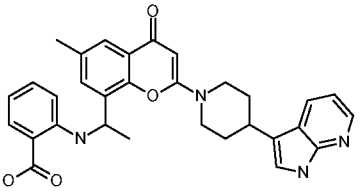
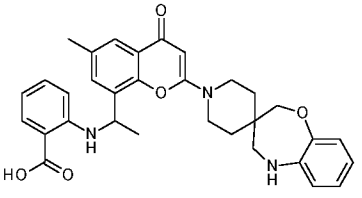
№ пример а	Химическое название	Структура	ЭР/МС m/z (M+H) и хиральный метод
127	2-[1-[2-(4-Метоксикарбонилпиперазин-1-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		466 T, 35
128	2-[1-[2-(4-Метоксикарбонилпиперазин-1-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		466 T, 35
129	2-[1-[2-(4,4-дифтор-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		443 U, 5
130	2-[1-[2-(4,4-дифтор-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		443 U, 5
131	2-[1-[2-(3-Цианоазетидин-1-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		404

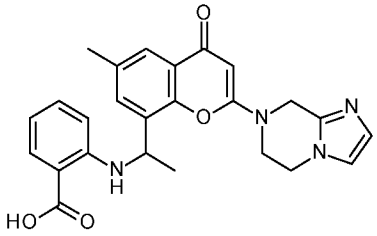
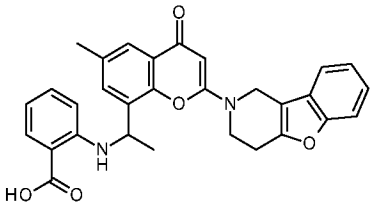
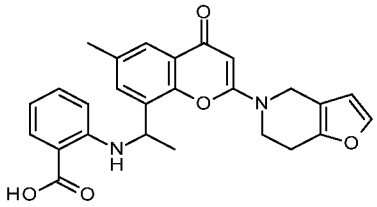
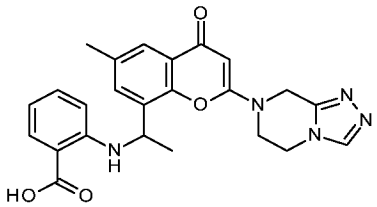
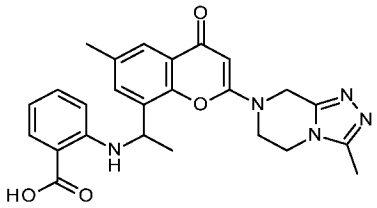
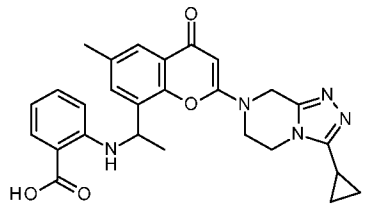
132	2-[1-[2-(6,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-e]изоиндол-7-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		485 J, 35
133	2-[1-[2-(6,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-e]изоиндол-7-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		485 J, 35
134	2-[1-[2-(3,3-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидро-2H-фуро[3,4-b]пиррол-1-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		463 AF, 38, затем AG, 36
135	2-[1-[2-(3,3-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидро-2H-фуро[3,4-b]пиррол-1-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		463 AF, 38 затем AG, 36
136	2-[1-[2-(3,3-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидро-2H-фуро[3,4-b]пиррол-1-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 3		463 AF, 38 затем AG, 36

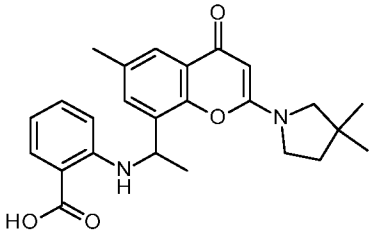
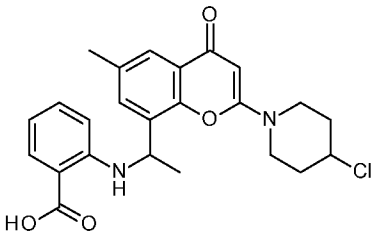
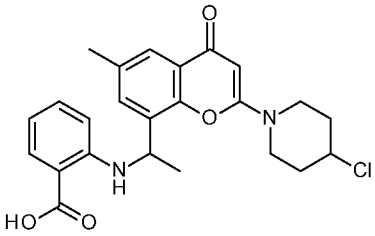
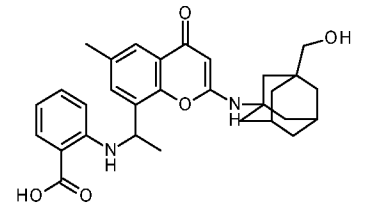
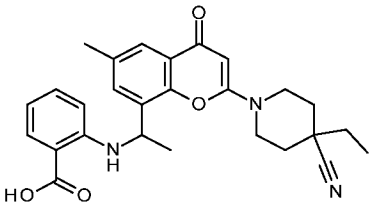
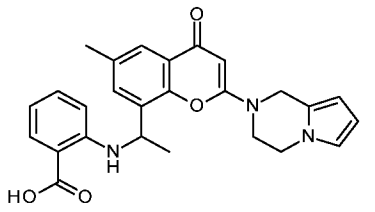
137	2-[1-[2-(3,3-диметил-3a,4,6,6a-тетрагидро-2H-фуро[3,4-b]пиррол-1-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 4		463 AF, 38 затем AG, 36
138	2-[1-(6-Метил-4-оксо-2-спиро[3a,4,6,6a-тетрагидро-2H-фуро[3,4-b]пиррол-3,1'-циклобутан]-1-илхромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота, изомер 1		475 U, 28 затем Y, 36
139	2-[1-(6-Метил-4-оксо-2-спиро[3a,4,6,6a-тетрагидро-2H-фуро[3,4-b]пиррол-3,1'-циклобутан]-1-илхромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота, изомер 2		475 U, 28 затем Y, 36
140	2-[1-(6-Метил-4-оксо-2-спиро[3a,4,6,6a-тетрагидро-2H-фуро[3,4-b]пиррол-3,1'-циклобутан]-1-илхромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота, изомер 3		475 U, 28 затем Y, 36
141	2-[1-(6-Метил-4-оксо-2-спиро[3a,4,6,6a-тетрагидро-2H-фуро[3,4-b]пиррол-3,1'-циклобутан]-1-илхромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота, изомер 4		475 U, 28 затем Y, 36

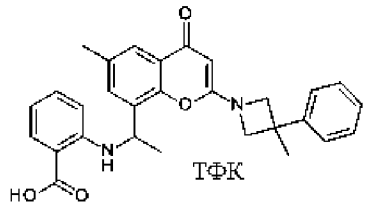
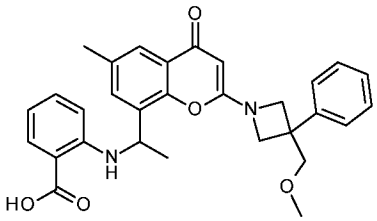
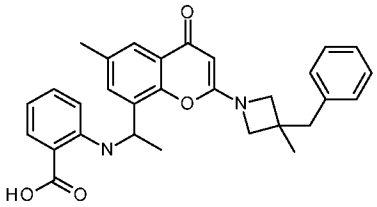
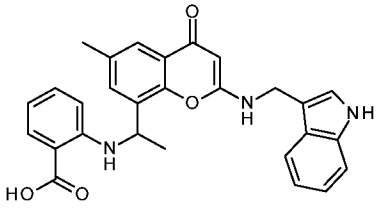
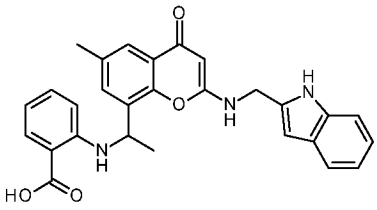
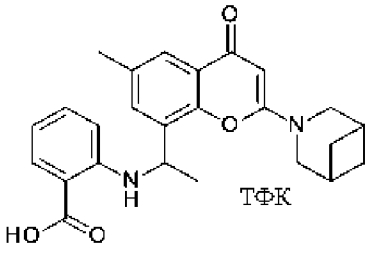
142	2-[1-[2-(2-Азабицикло[4,2,0]октан-2-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		433 J, 18
143	2-[1-[2-(2-Азабицикло[4,2,0]октан-2-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		433 J, 18
144	2-[1-[2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		415
145	2-[1-[6-Метил-2-[4-метил-4-(трифторметил)-1-пиперидил]-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		489 Y, 35
146	2-[1-[6-Метил-2-[4-метил-4-(трифторметил)-1-пиперидил]-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		489 Y, 35
147	2-[1-[2-[4-Метокси-4-(трифторметил)-1-пиперидил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		505 Y, 5

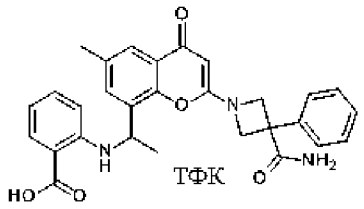
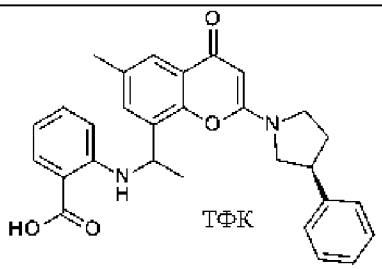
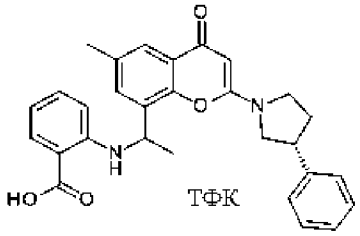
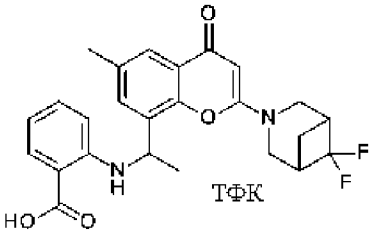
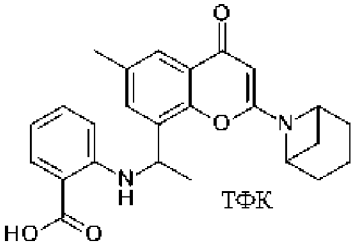
148	2-[1-[2-[4-Метокси-4-(трифторметил)-1-пиперидил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		505 Y, 5
149	2-[1-[2-(3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		455 W, 28
150	2-[1-[2-(3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		455 W, 28
151	2-[1-[6-Метил-2-(1,4-оксазепан-4-ил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		423
152	2-[1-[2-[4-(Циклобутокси)-1-пиперидил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		477 X, 35
153	2-[1-[2-[4-(Циклобутокси)-1-пиперидил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		477 X, 35

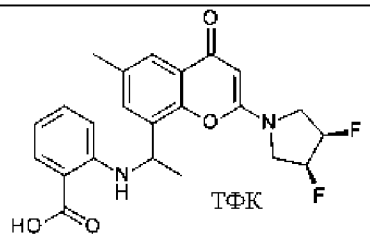
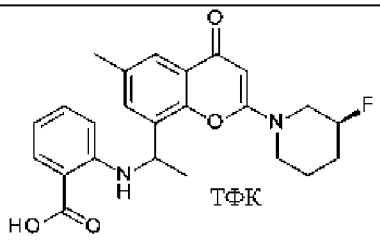
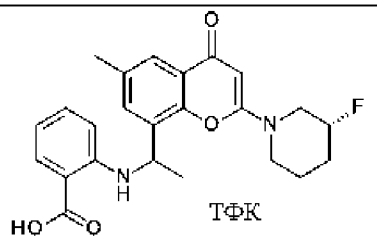
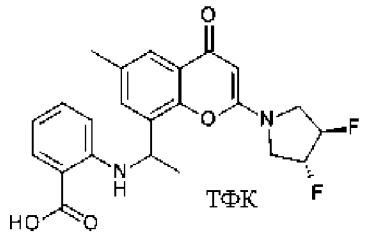
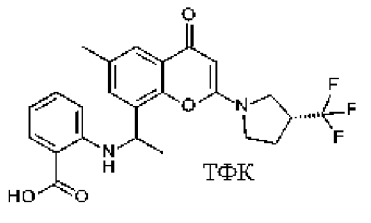
154	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-(4-феноксипиперидил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		499
155	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-(2-оксо-1,7-диазаспиро[3,5]нонан-7-ил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		462
156	2-[1-[2-(3-Метоксикарбонил-3,9-диазаспиро[5,5]ундекан-9-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		534
157	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-(2-оксоспиро[1H-пиридо[2,3-d][1,3]оксазин-4,4'-пиперидин]-1'-ил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		541
158	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-[4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-1-пиперидил]хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		523
159	2-[1-(6-Метил-4-оксо-2-спиро[4,5-дигидро-2H-1,5-бензоксазепин-3,4'-пиперидин]-1'-илхромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота		540

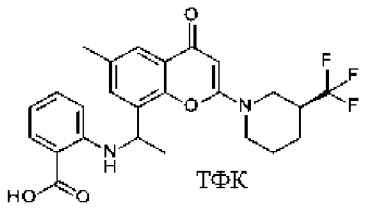
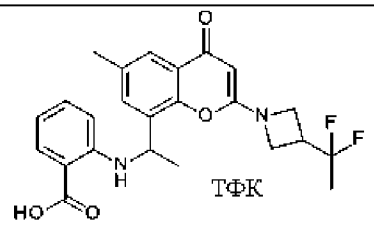
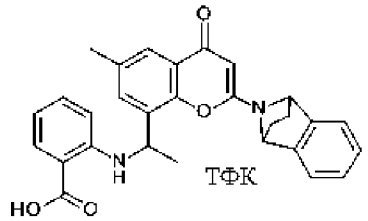
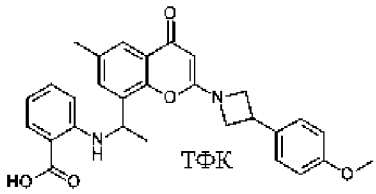
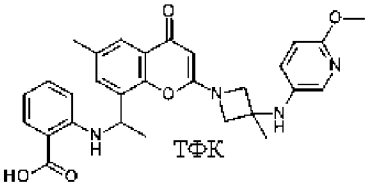
160	2-[1-[2-(6,8-дигидро-5H-имидазо[1,2-а]пиразин-7-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		445
161	2-[1-[2-(3,4-дигидро-1H-бензофуро[3,2-c]пиридин-2-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		495
162	2-[1-[2-(6,7-дигидро-4H-фуро[3,2-c]пиридин-5-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		445
163	2-[1-[2-(6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		446
164	2-[1-[6-Метил-2-(3-метил-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7-ил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		460
165	2-[1-[2-(3-циклопропил-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		486

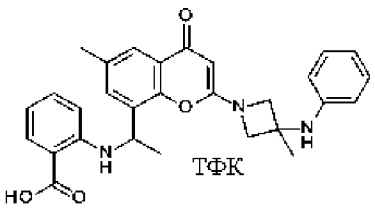
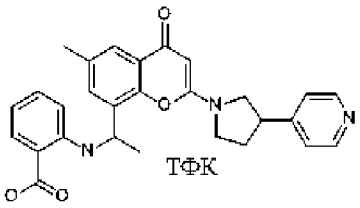
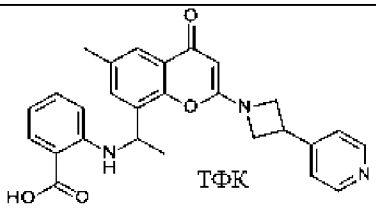
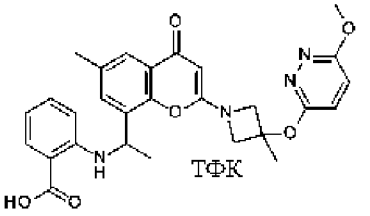
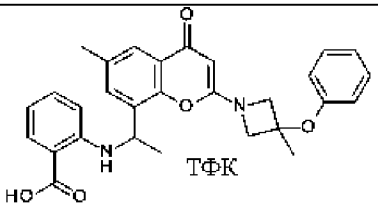
166	2-[1-[2-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		421
167	2-[1-[2-(4-хлор-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		441
168	2-[1-[2-(4-хлор-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		441
169	2-[1-[2-[[3-(Гидроксиметил)-1-адамантил]амино]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		503
170	2-[1-[2-(4-Циано-4-этил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		460
171	2-[1-[2-(3,4-дигидро-1H-пирроло[1,2-a]пиразин-2-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		444

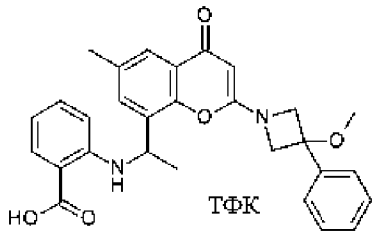
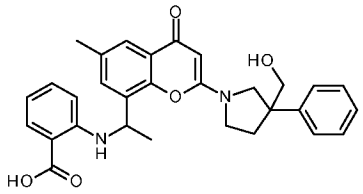
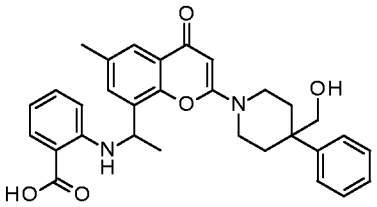
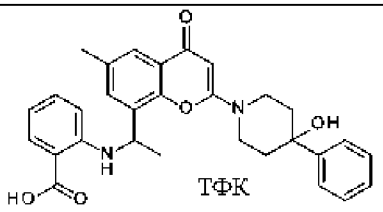
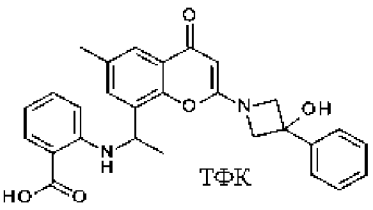
172	2-[1-[6-Метил-2-(3-метил-3-фенилазетидин-1-ил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой	 ТФК	469
173	2-[1-[2-[3-(Метоксиметил)-3-фенилазетидин-1-ил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		499
174	2-[1-[2-(3-Бензил-3-метилазетидин-1-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		483
175	2-[1-[2-(1H-Индол-3-илметиламино)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		468
176	2-[1-[2-(1H-Индол-2-илметиламино)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		468
177	2-[1-[2-(3-Азабицикло[3,1,1]гептан-3-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой	 ТФК	419

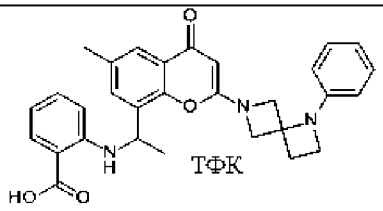
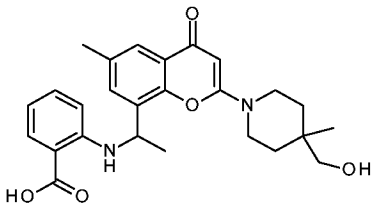
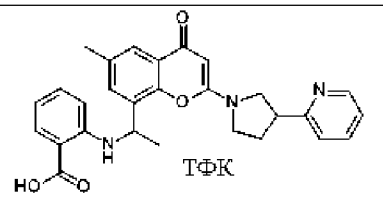
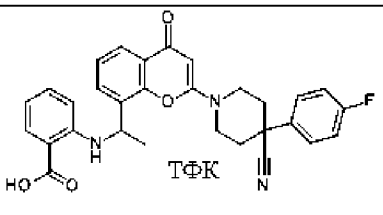
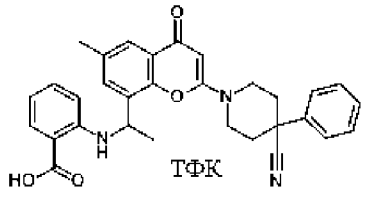
178	2-[1-[2-(3-Карбамоил-3-фенилазетидин-1-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой	 ТФК	498
179	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-ил]хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой	 ТФК	469
180	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-ил]хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой	 ТФК	469
181	2-[1-[2-(6,6-дифтор-3-азабицикло[3,1,1]гептан-3-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой	 ТФК	455
182	2-[1-[2-(6-Азабицикло[3,1,1]гептан-6-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой	 ТФК	419

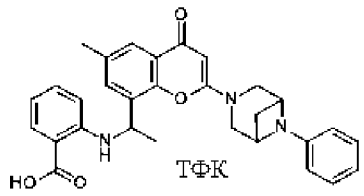
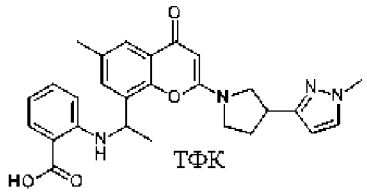
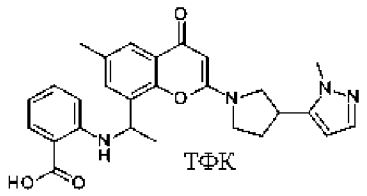
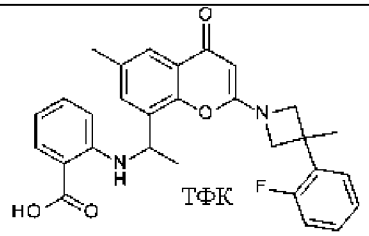
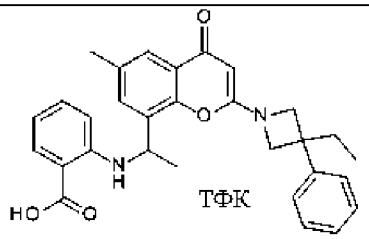
183	2-[1-[2-[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой	 ТФК	429
184	2-[1-[2-[(3S)-3-фтор-1-пиперидил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой	 ТФК	425
185	2-[1-[2-[(3R)-3-фтор-1-пиперидил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой	 ТФК	425
186	2-[1-[2-[(3R,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой	 ТФК	429
187	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-[(3R)-3-(трифторметил)пирролидин-1-ил]хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой	 ТФК	461

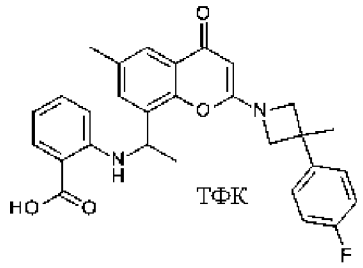
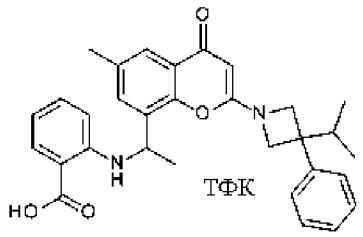
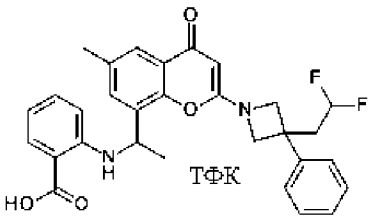
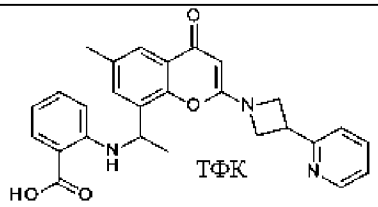
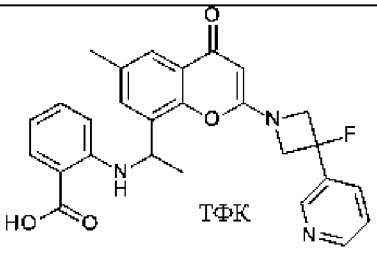
188	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-[(3S)-3-(трифторметил)-1-пиперидил]хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой	 ТФК	475
189	2-[1-[2-[3-(1,1-дифторэтил)азетидин-1-ил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой	 ТФК	443
190	2-[1-[2-(11-Азатрицикло[6,2,1,02,7]ундека-2(7),3,5-триен-11-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомер 1	 ТФК	467
191	2-[1-[2-[3-(4-Метоксифенил)азетидин-1-ил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомер 1	 ТФК	485
192	2-[1-[2-[3-[(6-Метокси-3-пиридил)амино]-3-метилазетидин-1-ил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомер 1	 ТФК	515

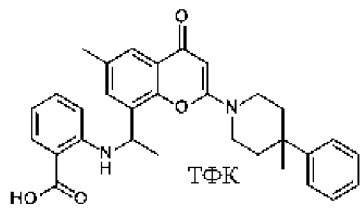
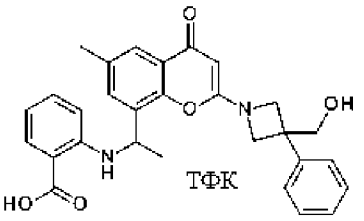
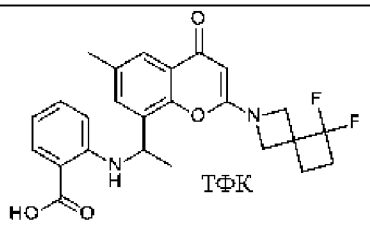
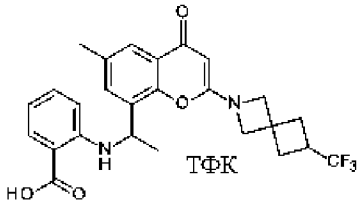
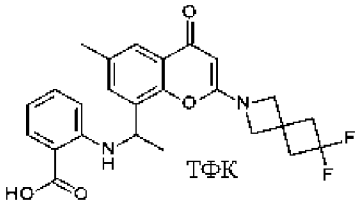
193	2-[1-[2-(3-Анилино-3-метилазетидин-1-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомер 1	 ТФК	484
194	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-[3-(4-пиридил)пирролидин-1-ил]хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота, изомер 1	 ТФК	470
195	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-[3-(4-пиридил)азетидин-1-ил]хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомер 1	 ТФК	456
196	2-[1-[2-[3-(6-Метоксипиридазин-3-ил)окси-3-метилазетидин-1-ил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомер 1	 ТФК	517
197	2-[1-[6-Метил-2-(3-метил-3-феноксиазетидин-1-ил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомер 1	 ТФК	485

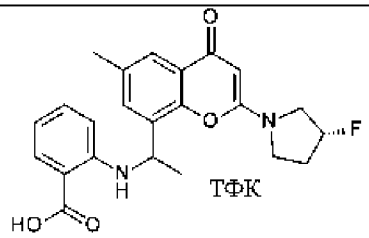
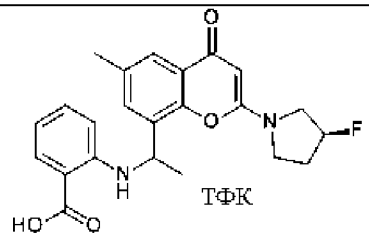
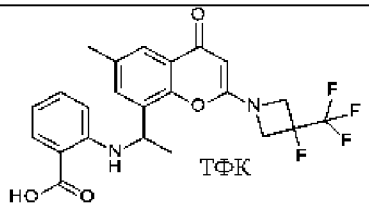
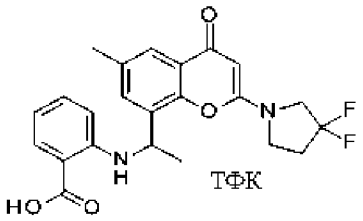
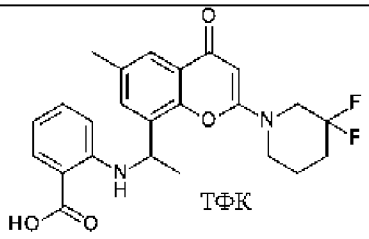
198	2-[1-[2-(3-Метокси-3-фенилазетидин-1-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомер 1	 ТФК	485
199	2-[1-[2-[3-(Гидроксиметил)-3-фенилпирролидин-1-ил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомер 1		499
200	2-[1-[2-[4-(Гидроксиметил)-4-фенил-1-пиперидил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомер 1		513
201	2-[1-[2-(4-гидрокси-4-фенил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомер 1	 ТФК	496
202	2-[1-[2-(3-гидрокси-3-фенилазетидин-1-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомер 1	 ТФК	471

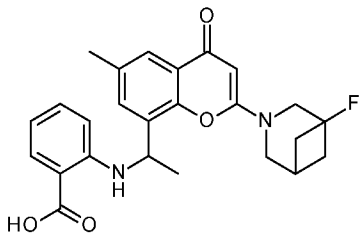
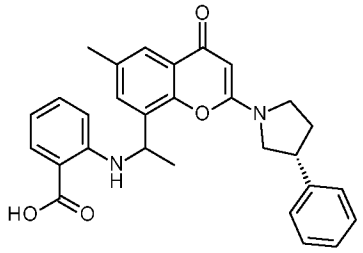
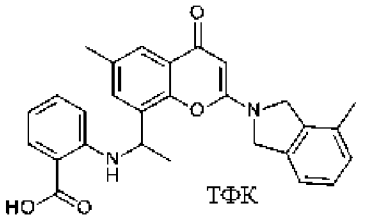
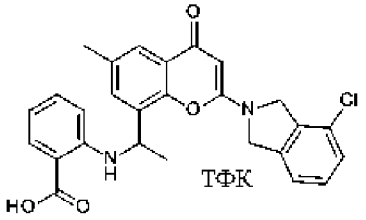
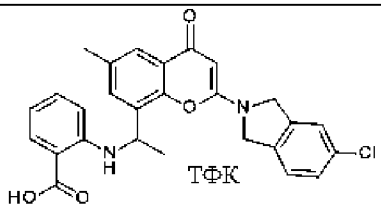
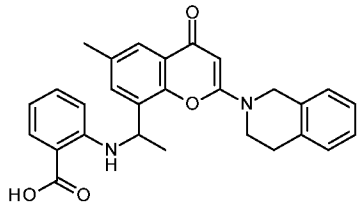
203	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-(1-фенил-1,6-диазаспиро[3,3]гептан-6-ил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомер 1	 ТФК	496
204	2-[1-[2-[4-(Гидроксиметил)-4-метил-1-пиперидил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		451
205	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-[3-(2-пиридил)пирролидин-1-ил]хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомер 1	 ТФК	470
206	2-[1-[2-[4-Циано-4-(4-фторфенил)-1-пиперидил]-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомер 1	 ТФК	526
207	2-[1-[2-(4-Циано-4-фенил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомер 1	 ТФК	508

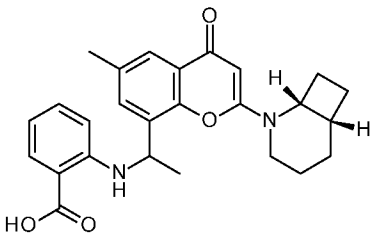
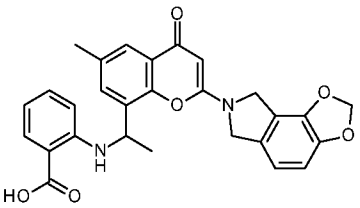
208	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-(6-фенил-3,6-диазабицикло[3,1,1]гептан-3-ил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомер 1	 ТФК	496
209	2-[1-[6-Метил-2-[3-(1-метилпиразол-3-ил)пирролидин-1-ил]-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомер 1	 ТФК	473
210	2-[1-[6-Метил-2-[3-(2-метилпиразол-3-ил)пирролидин-1-ил]-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомер 1	 ТФК	473
211	2-[1-[2-[3-(2-фторфенил)-3-метилазетидин-1-ил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомер 1	 ТФК	487
212	2-[1-[2-(3-Этил-3-фенилазетидин-1-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомер 1	 ТФК	483

213	2-[1-[2-[3-(4-фторфенил)-3-метилазетидин-1-ил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомер 1		487
214	2-[1-[2-(3-Изопропил-3-фенилазетидин-1-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомер 1		497
215	2-[1-[2-[3-(2,2-дифторэтил)-3-фенилазетидин-1-ил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомер 1		519
216	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-[3-(2-пиридил)азетидин-1-ил]хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомер 1		456
217	2-[1-[2-[3-фтор-3-(3-пиридил)азетидин-1-ил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомер 1		474

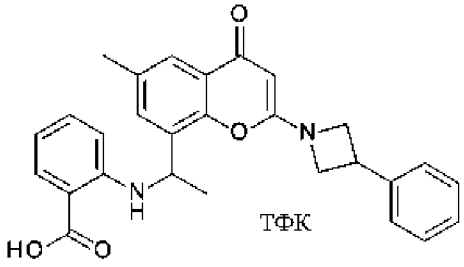
218	2-[1-[6-Метил-2-(4-метил-4-фенил-1-пиперидил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомер 1	 ТФК	497
219	2-[1-[2-[3-(Гидроксиметил)-3-фенилазетидин-1-ил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомер 1	 ТФК	485
220	2-[1-[2-(7,7-дифтор-2-азаспиро[3,3]гептан-2-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомер 1	 ТФК	455
221	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-[6-(трифторметил)-2-азаспиро[3,3]гептан-2-ил]хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомер 1	 ТФК	487
222	2-[1-[2-(6,6-дифтор-2-азаспиро[3,3]гептан-2-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомер 1	 ТФК	455

223	2-[1-[2-[(3R)-3-фторпирролидин-1-ил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомер 1	 ТФК	411
224	2-[1-[2-[(3S)-3-фторпирролидин-1-ил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомер 1	 ТФК	411
225	2-[1-[2-[3-фтор-3-(трифторметил)азетидин-1-ил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомер 1	 ТФК	465
226	2-[1-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомер 1	 ТФК	429
227	2-[1-[2-(3,3-дифтор-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомер 1	 ТФК	443

228	2-[1-[2-(1-фтор-3-азабицикло[3,1,1]гептан-3-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		437
229	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-ил]хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		469
230	2-[1-[6-Метил-2-(4-метилизоиндолин-2-ил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомер 1		455
231	2-[1-[2-(4-хлоризоиндолин-2-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомер 1		475
232	2-[1-[2-(5-хлоризоиндолин-2-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомер 1		475
233	2-[1-[2-(3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		455

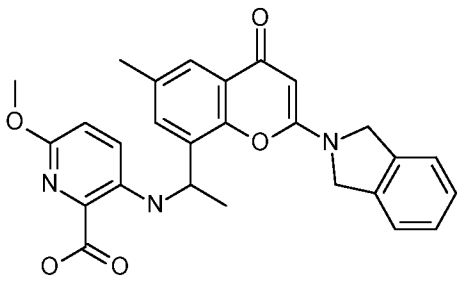
234	2-[1-[2-[(1R,6S)-2-Азабицикло[4,2,0]октан-2-ил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		433
235	2-[1-[2-(6,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-e]изоиндол-7-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		485

[1186] Пример 236: 2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-(3-фенилазетидин-1-ил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомер 1



Смесь гидрохлорида 3-фенилазетидина (46 мг, 1,1 экв., 0,27 ммоль), 2-[1-(2-этилсульфинил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойной кислоты, изомера 1 (98 мг, 1 экв., 0,25 ммоль) и DIPEA (0,13 г, 0,17 мл, 4 экв., 0,98 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры удаляли растворитель при пониженном давлении. Затем очищали остаток препаративной ВЭЖХ (5-95% ACN [0,1% ТФК]/вода [0,1% ТФК]) с получением 2-[1-[6-метил-4-оксо-2-(3-фенилазетидин-1-ил)хромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты, соли с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомера 1 (93 мг, 0,16 ммоль, 66%). МС ЭР+ m/z 455,2 $[M+H]^+$.

[1187] Пример 237: 3-[1-(2-Изоиндолин-2-ил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]-6-метоксипиридин-2-карбоновая кислота



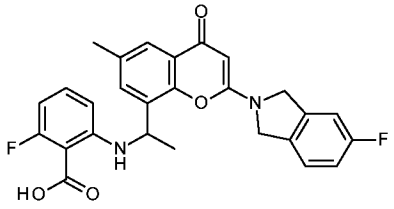
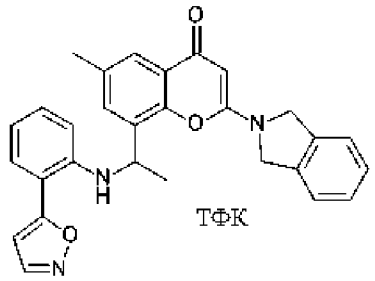
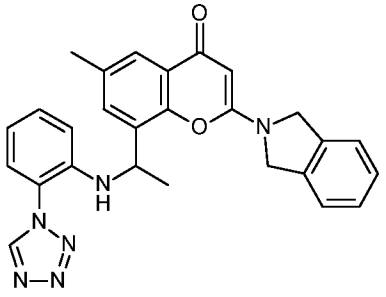
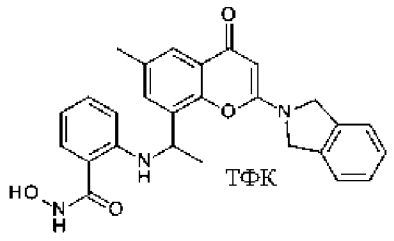
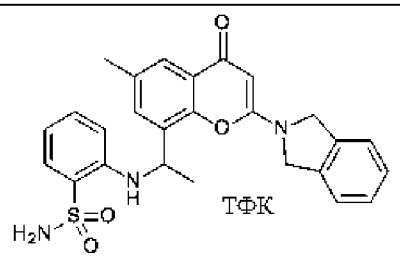
Стадия 1. Смесь 8-(1-бромэтил)-2-этилсульфанил-6-метилхромен-4-она (150 мг, 458 мкмоль, 1 экв.) и 3-амино-6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (92 мг, 550 мкмоль, 1,2 экв.) в ДМФА (3 мл) перемешивали при 80 °C в течение 5 часов с получением коричневого раствора. Разбавляли смесь водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл), промывали насыщенным солевым раствором (2 x 40 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток хроматографией на силикагеле (0~3% метанол в дихлорметане).

Стадия 2. Продукт со стадии 1 (100 мг, 241 мкмоль, 1 экв.) в дихлорметане (2 мл) обрабатывали *m*-CPBA (88 мг, 434 мкмоль, чистота 85%, 1,8 экв.) при 0 °C и перемешивали при 20 °C в течение 3 часов. Гасили смесь насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$ (10 мл), экстрагировали дихлорметаном (2 x 20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали.

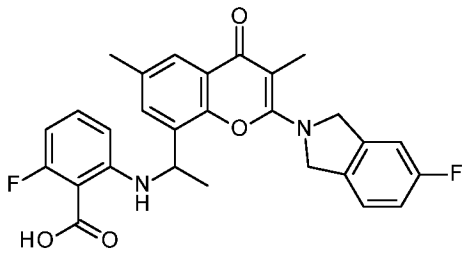
Стадия 3. Продукт со стадии 2 (70 мг, 162 мкмоль, 1 экв.), изоиндолин-HCl (38 мг, 244 мкмоль, 36 мкл, 1,5 экв.) и DIEA (105 мг, 813 мкмоль, 141 мкл, 5 экв.) в дихлорметане (2 мл) перемешивали при 45 °C в течение 14 часов с получением коричневого раствора. Разбавляли смесь водой (15 мл), экстрагировали ДХМ (2 x 15 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C18, градиент вода:ацетонитрил с 0,05% гидроксида аммония) с получением 3-[1-(2-изоиндолин-2-ил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]-6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты. МС ЭР+ m/z 472,3 $[M+H]^+$.

[1188] Следующие соединения в таблице 10 получали по существу так, как описано для 3-[1-(2-изоиндолин-2-ил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]-6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты. В некоторых случаях стадии 2 и 3 объединяли двухстадийным образом в одном реакторе.

[1189] Таблица 10

№ примера	Химическое название	Структура	ЭР/МС m/z (M+H)
238	2-Фтор-6-[1-[2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		477
239	2-Изоиндолин-2-ил-8-[1-(2-изоксазол-5-иланилино)этил]-6-метилхромен-4-он 2,2,2-трифторуксусная кислота		464
240	2-Изоиндолин-2-ил-6-метил-8-[1-[2-(тетразол-1-ил)анилино]этил]хромен-4-он		465
241	2-[1-(2-Изоиндолин-2-ил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензолкарбогидроксамовая кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой		456
242	2-[1-(2-Изоиндолин-2-ил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензолсульфонамид, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой		476

[1190] Пример 243 (изомер 1) и пример 244 (изомер 2): 2-фтор-6-[1-[2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота



Стадия 1. Смесь 8-(1-бромэтил)-2-этилсульфанил-3,6-диметилхромен-4-она (1 г, 2,9 ммоль, 1 экв.) и метил-2-амино-6-фторбензоата (1,49 г, 8,79 ммоль, 3 экв.) в ДМФА (10 мл) перемешивали при 80 °C в течение 16 часов с получением желтого раствора. Концентрировали смесь и очищали хроматографией на силикагеле (0-10% этилацетат/петролейный эфир).

Стадия 2. Продукт со стадии 1 (1,24 г, 2,89 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (15 мл) обрабатывали *m*-CPBA (935 мг, 4,3 ммоль, чистота 80%, 1,5 экв.) при 0 °C и перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. Гасили смесь насыщенным водным раствором Na_2SO_3 (20 мл), экстрагировали ДХМ (3 x 50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток хроматографией на силикагеле (0-40% этилацетат/петролейный эфир).

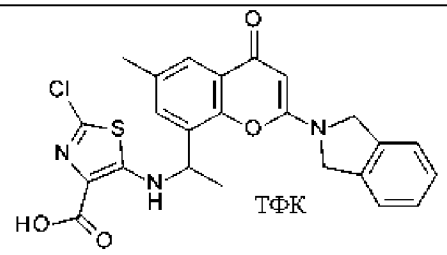
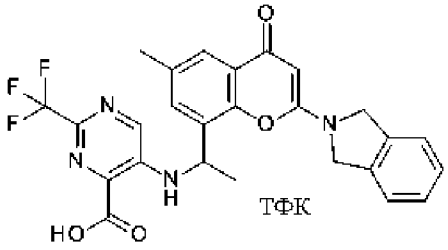
Стадия 3. Смесь продукта со стадии 2 (500 мг, 1,12 ммоль, 1 экв.), 5-фторизоиндолина-HCl (292 мг, 1,7 ммоль, 1,5 экв.) и DIEA (725 мг, 5,6 ммоль, 977 мкл, 5 экв.) в хлороформе (3 мл) перемешивали при 60 °C в течение 32 часов с получением темного раствора. Концентрировали смесь и очищали хроматографией на силикагеле (0-46% этилацетат/петролейный эфир).

Стадия 4. Смесь продукта со стадии 3 (772 мг, 1,5 ммоль, 1 экв.), NaOH (244 мг, 6,1 ммоль, 4 экв.), воды (1 мл) и метанола (10 мл) перемешивали при 60 °C в течение 16 часов. Концентрировали смесь и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C18, градиент вода:ацетонитрил с 0,05% гидроксида аммония в качестве добавки). Рацемический продукт очищали хиральной СЖХ (U, 28; см. таблицы 4 и 5, где указаны хиральные колонки и элюенты) с получением 2-фтор-6-[1-[2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты, изомера 1, и 2-фтор-6-[1-[2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-

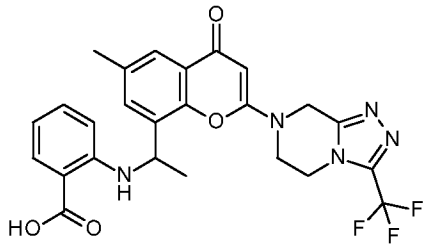
3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты, изомера 2. Для обоих продуктов: э.и. >99%; МС ЭР+ m/z 491,4 $[M+H]^+$.

[1191] Следующие соединения в таблице 11 получали по существу так, как описано для 2-фтор-6-[1-[2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты. Альтернативно, гидролиз сложного эфира можно проводить с использованием трибромида бора в дихлорметане.

[1192] Таблица 11

№ примера	Химическое название	Структура	ЭР/МС m/z (M+H)
245	2-хлор-5-[1-(2-изоиндолин-2-ил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]тиазол-4-карбоновая кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой	 ТФК	482
246	5-[1-(2-Изоиндолин-2-ил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоновая кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой	 ТФК	511

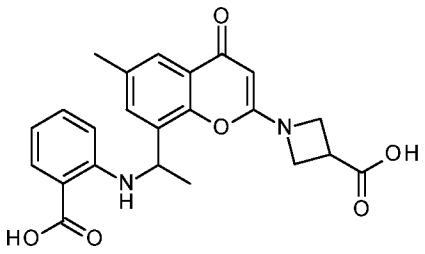
[1193] Пример 247: 2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-[3-(трифторметил)-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7-ил]хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота



Смесь 2-[1-(2-этилсульфонил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойной кислоты (50 мг, 120 мкмоль, 1 экв.), 3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразина

(46 мг, 241 мкмоль, 2 экв.) и DIEA (78 мг, 602 мкмоль, 105 мкл, 5 экв.) в хлороформе (2,5 мл) перемешивали при 60 °C в течение 16 часов. Разбавляли смесь водой, доводили до pH 6 с помощью HCl (1 M, водн.) и экстрагировали дихлорметаном (3 x 10 мл). Объединенную органическую фазу сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C18, градиент вода:ацетонитрил с 0,225% муравьиной кислоты в качестве добавки) с получением 2-[1-[6-метил-4-оксо-2-[3-(трифторметил)-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7-ил]хромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты. МС ЭР+ m/z 514,4 $[M+H]^+$.

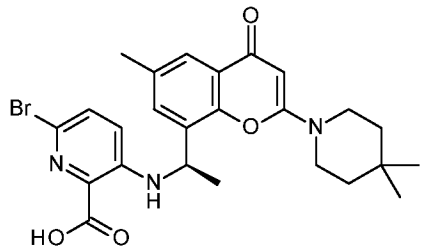
[1194] Пример 248: 1-[8-[1-(2-карбоксианилино)этил]-6-метил-4-оксохромен-2-ил]азетидин-3-карбоновая кислота



Стадия 1. Смесь метил-2-[1-(2-этилсульфонил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензоата (0,05 г, 116 мкмоль, 1 экв.), азетидин-3-карбонитрила-HCl (27 мг, 233 мкмоль, 2 экв.) и DIEA (150 мг, 1,16 ммоль, 203 мкл, 10 экв.) в дихлорметане (1 мл) перемешивали при 45 °C в течение 4 часов. Экстрагировали смесь дихлорметаном (2 x 15 мл), промывали насыщенным солевым раствором (15 мл) и концентрировали в вакууме.

Стадия 2. Продукт со стадии 1 (0,04 г, 96 мкмоль, 1 экв.) растворяли в смеси метанола (1 мл) и воды (1 мл) и обрабатывали $LiOH.H_2O$ (16 мг, 383 мкмоль, 4 экв.). Перемешивали смесь при 45 °C в течение 16 часов и концентрировали в вакууме. Очищали остаток обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C18, градиент вода:ацетонитрил с 0,225% муравьиной кислоты в качестве добавки) с получением 1-[8-[1-(2-карбоксианилино)этил]-6-метил-4-оксохромен-2-ил]азетидин-3-карбоновой кислоты. МС ЭР+ m/z 423,1 $[M+H]^+$.

[1195] Пример 249: 6-Бром-3-[[(1R)-1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота

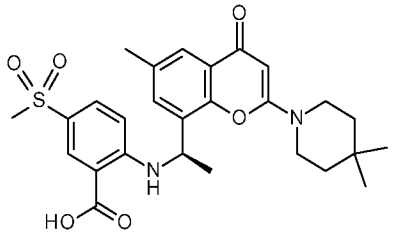


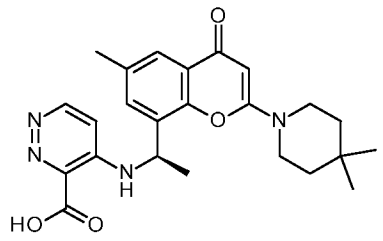
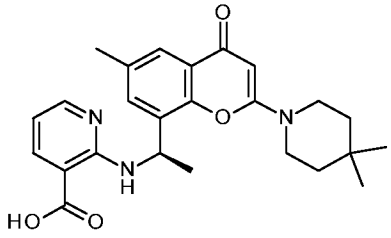
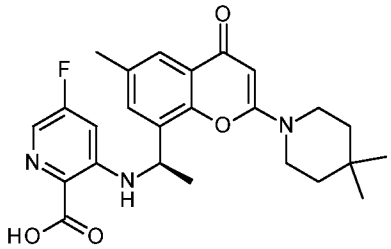
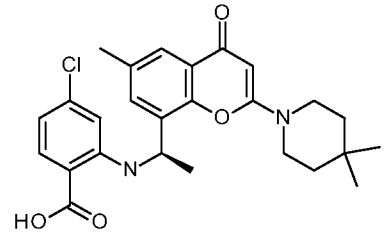
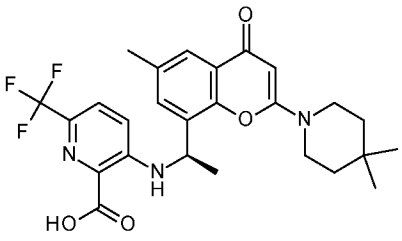
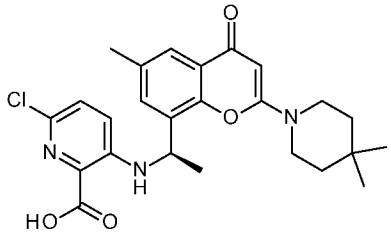
Стадия 1. Смесь 8-[(1R)-1-аминоэтил]-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-она (50 мг, 159 мкмоль, 1 экв.), метил-6-бром-3-фторпиридин-2-карбоксилата (74 мг, 318 мкмоль, 2 экв.) и DIEA (62 мг, 477 мкмоль, 83 мкл, 3 экв.) в ДМФА (1 мл) перемешивали при 100 °C в атмосфере азота в течение 16 часов. Гасили смесь водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 10 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (3 x 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме.

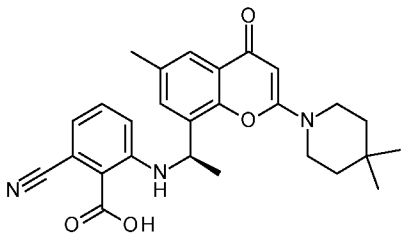
Стадия 2. Продукт со стадии 1 (20 мг, 37,85 мкмоль, 1 экв.) растворяли в смеси метанола (0,5 мл) и воды (0,05 мл) и обрабатывали NaOH (3 мг, 76 мкмоль, 2 экв.). Перемешивали смесь при 25 °C в течение 16 часов и концентрировали. Очищали остаток обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Xtimate C18 100x30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [A: вода (0,225% FA); B: ACN]; B%: 45%-75% за 10 мин) с получением 6-бром-3-[[(1R)-1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты. МС ЭР+ m/z 514,3, 516,0 $[M+H]^+$.

[1196] Следующие соединения в таблице 12 получали по существу так, как описано для 6-бром-3-[[(1R)-1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты.

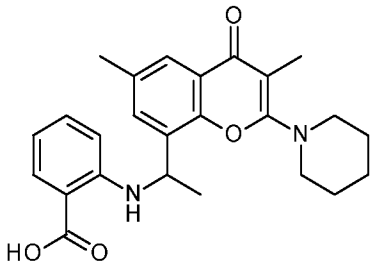
[1197] Таблица 12

№ примера	Химическое название	Структура	ЭР/МС m/z (M+H)
250	2-[[(1R)-1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]-5-метилсульфонилбензойная кислота		513

251	4-[[(1R)-1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]пиридазин-3-карбоновая кислота		437
252	2-[[(1R)-1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]пиридин-3-карбоновая кислота		436
253	3-[[(1R)-1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]-5-фторпиридин-2-карбоновая кислота		454
254	5-хлор-3-[[(1R)-1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота		470
255	3-[[(1R)-1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоновая кислота		504
256	6-хлор-3-[[(1R)-1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота		470

257	2-Циано-6-[[(1R)-1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		460

[1198] Пример 258 (изомер 1) и пример 259 (изомер 2): 2-[1-[3,6-диметил-4-оксо-2-(1-пиперидил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота

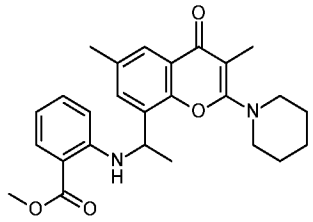
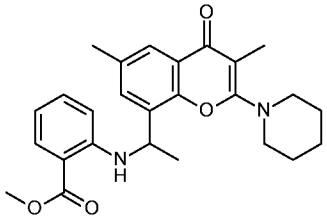
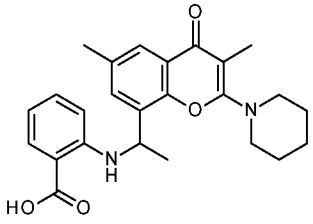


Стадия 1. Смесь метил-2-[1-(2-этилсульфинил-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензоата (680 мг, 1,59 ммоль, 1 экв.) в хлороформе (8 мл), пиперидине (271 мг, 3,2 ммоль, 314 мкл, 2 экв.) и DIEA (1,23 г, 9,5 ммоль, 1,7 мл, 6 экв.) перемешивали при 60 °C в течение 48 часов с получением желтого раствора. Разбавляли смесь водой (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 x 30 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным солевым раствором (2 x 30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток хроматографией на силикагеле (0-30% этилацетат/петролейный эфир).

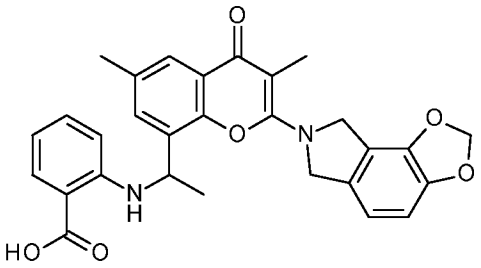
Стадия 2. Продукт со стадии 1 растворяли в смеси метанола (2 мл) и воды (0,5 мл) и обрабатывали NaOH (28 мг, 690 мкмоль, 3 экв.). Перемешивали смесь при 45 °C в течение 16 часов и концентрировали. Очищали остаток обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C18, градиент вода:ацетонитрил с 0,225% муравьиной кислоты в качестве добавки). Полученную рацемическую смесь очищали хиральной СЖХ (U, 24; см. таблицы 4 и 5, где указаны хиральные колонки и элюенты) с получением 2-[1-[3,6-диметил-4-оксо-2-(1-пиперидил)хромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты, изомера 1, и 2-[1-[3,6-диметил-4-оксо-2-(1-пиперидил)хромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты, изомера 2; оба >97%; МС ЭР+ m/z 435,4 $[M+H]^+$.

Следующие соединения в таблице 13 получали по существу так, как описано для 2-[1-[3,6-диметил-4-оксо-2-(1-пиперидил)хромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты. Если пример очищали методом хиральной СЖХ, то хиральная колонка и элюент указаны в последней колонке (см. таблицы 4 и 5).

[1199] Таблица 13

№ примера	Химическое название	Структура	ЭР/МС m/z (M+H) и хиральный метод
260	Метил-2-[1-[3,6-диметил-4-оксо-2-(1-пиперидил)хромен-8-ил]этиламино]бензоат, изомер 1		435 U, 24
261	Метил-2-[1-[3,6-диметил-4-оксо-2-(1-пиперидил)хромен-8-ил]этиламино]бензоат, изомер 2		435 U, 24
262	2-[1-[3,6-диметил-4-оксо-2-(1-пиперидил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		421

[1200] Пример 263 (изомер 1) и пример 264 (изомер 2): 2-[1-[2-(6,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-e]изоиндол-7-ил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота

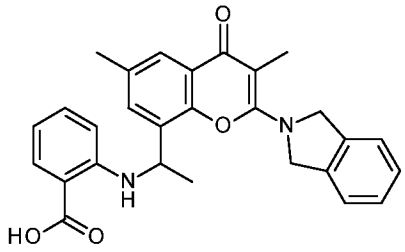
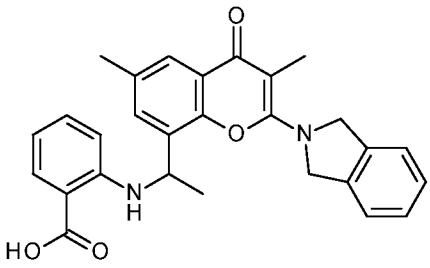
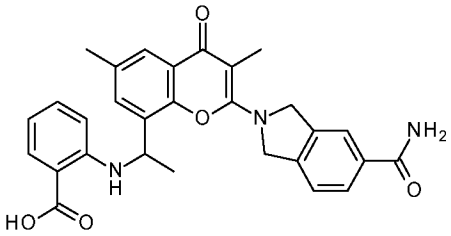
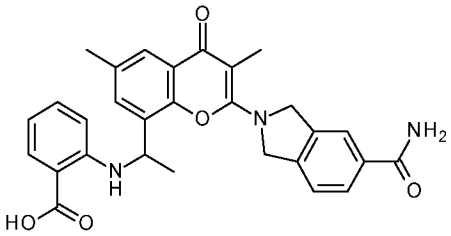
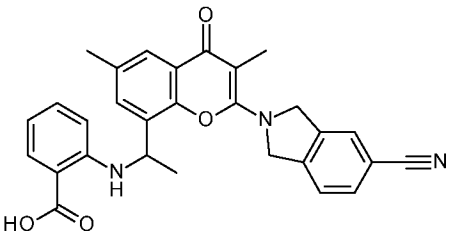
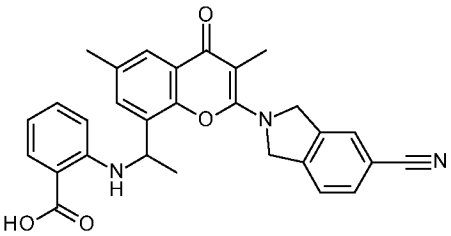


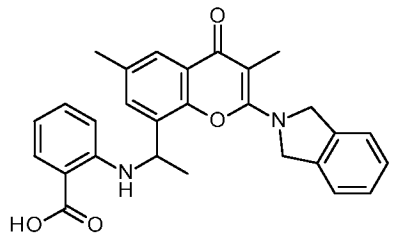
Смесь 2-[1-(2-этилсульфинил-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойной кислоты (100 мг, 242 мкмоль, 1 экв.), 7,8-дигидро-6H-[1,3]диоксоло[4,5-e]изоиндола-HCl (72,42 мг, 362,77 мкмоль, 1,5 экв.) и DIEA (156 мг, 1,2 ммоль, 211 мкл, 5 экв.) в ДМСО (2 мл) перемешивали при 80 °C в течение 16 часов с получением темного раствора. Разбавляли смесь водой (30 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 50). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (2 x 30 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали, растирая с ацетонитрилом (2 мл). Полученную рацемическую смесь очищали хиральной СЖХ (J, 5; См. таблицы 4 и 5, где указаны хиральные колонки и элюенты) с получением 2-[1-[2-(6,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-e]изоиндол-7-ил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты, изомера 1, и 2-[1-[2-(6,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-e]изоиндол-7-ил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты, изомера 2. Для каждого энантиомера: э.и. >96%; МС ЭР+ m/z 499,3 $[M+H]^+$.

[1201] Следующие соединения в таблице 14 получали по существу так, как описано для 2-[1-[2-(6,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-e]изоиндол-7-ил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты. Если пример очищали методом хиральной СЖХ, то хиральная колонка и элюент указаны в последней колонке (см. таблицы 4 и 5).

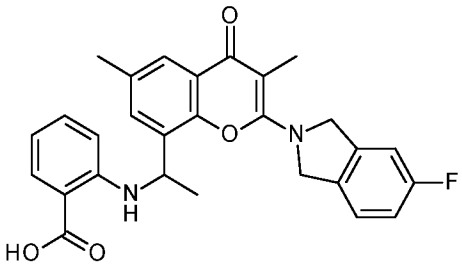
[1202] Таблица 14

№ примера	Химическое название	Структура	ЭР/МС m/z (M+H) и хиральный метод

265	2-[1-(2-Изоиндолин-2-ил-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота, изомер 1		455 W, 5 затем AD, 37
266	2-[1-(2-Изоиндолин-2-ил-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота, изомер 2		455 W, 5 затем AD, 37
267	2-[1-[2-(5-Карбамоилизоиндолин-2-ил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		498 J, 5
268	2-[1-[2-(5-Карбамоилизоиндолин-2-ил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		498 J, 5
269	2-[1-[2-(5-Цианоизоиндолин-2-ил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		480 Y, 35
270	2-[1-[2-(5-Цианоизоиндолин-2-ил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		480 Y, 35

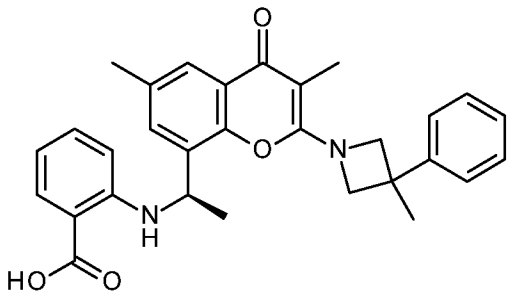
271	2-[1-(2-Изоиндолин-2-ил-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота		455

[1203] Пример 272 (изомер 1) и пример 273 (изомер 2): 2-[1-[2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота



Смесь 2-[1-(2-этилсульфинил-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойной кислоты (500 мг, 1,2 ммоль, 1 экв.), 5-фторизоиндолина-HCl (315 мг, 1,8 ммоль, 1,5 экв.) и DIEA (625 мг, 4,8 ммоль, 842 мкл, 4 экв.) в хлороформе (10 мл) перемешивали при 60 °C в течение 120 часов. Обрабатывали смесь водой (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 x 50 мл). Объединенную органическую фазу сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученную рацемическую смесь очищали хиральной СЖХ (J, 5; см. таблицы 4 и 5, где указаны хиральные колонки и элюенты) с получением 2-[1-[2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты, изомера 1 (э.и. >96%), и 2-[1-[2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты, изомера 2 (э.и. >99%). Для обоих энантиомеров: МС ЭР+ m/z 473,3 $[M+H]^+$.

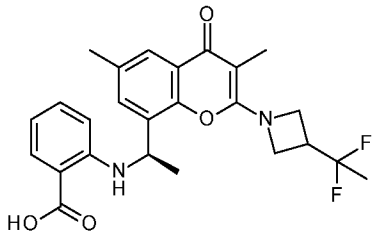
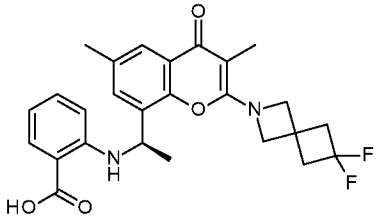
[1204] Пример 274: 2-[[(1R)-1-[3,6-диметил-2-(3-метил-3-фенилазетидин-1-ил)-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота

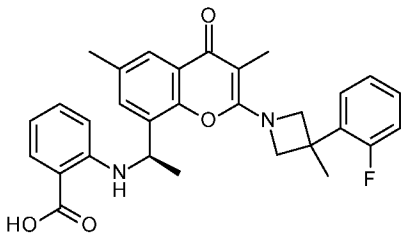
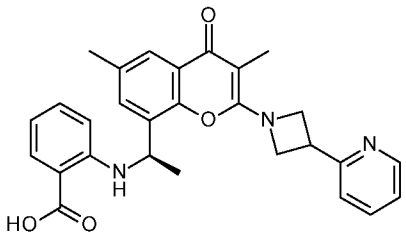
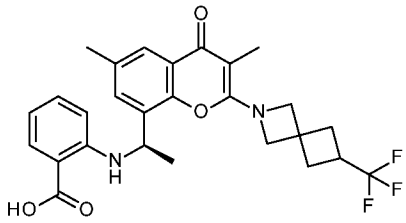
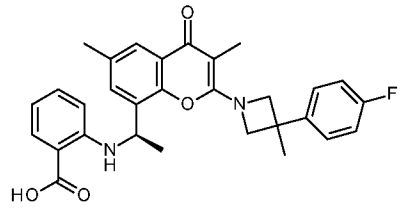
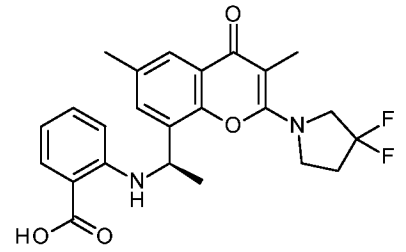
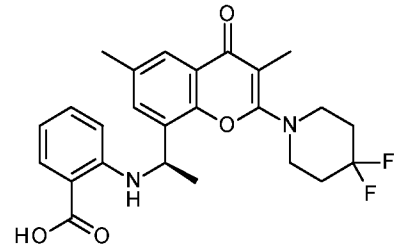


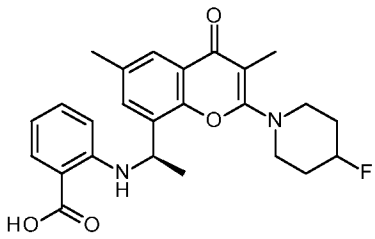
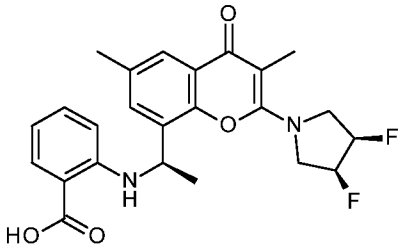
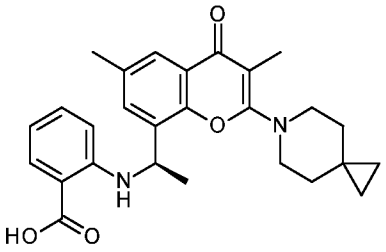
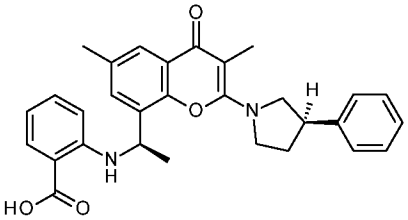
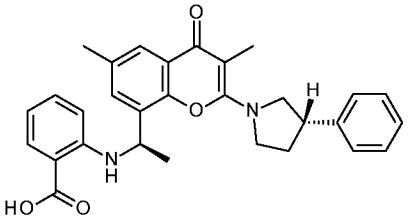
Смесь 2-[[(1R)-1-(2-этилсульфинил-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этил]амино]бензойной кислоты (50 мг, 121 мкмоль, 1 экв.), 3-метил-3-фенилазетидина-HCl (33 мг, 181 мкмоль, 1,5 экв.) и DIEA (78 мг, 605 мкмоль, 105 мкл, 5 экв.) в ДМСО (1,5 мл) перемешивали при 80 °C в течение 16 часов с получением темного раствора. Фильтровали полученную смесь и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C18, градиент вода:ацетонитрил с 0,225% муравьиной кислоты в качестве добавки) с получением 2-[[(1R)-1-[3,6-диметил-2-(3-метил-3-фенилазетидин-1-ил)-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойной кислоты. МС ЭР+ m/z 483,3 $[M+H]^+$.

[1205] Следующие соединения в таблице 15 получали по существу так, как описано для 2-[[(1R)-1-[3,6-диметил-2-(3-метил-3-фенилазетидин-1-ил)-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойной кислоты.

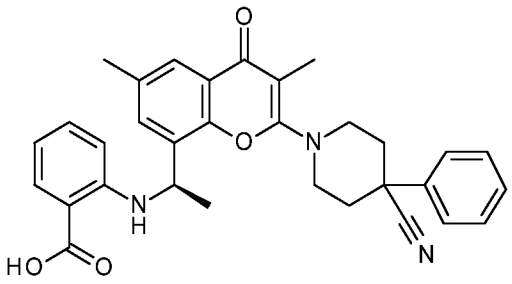
[1206] Таблица 15

№ примера	Химическое название	Структура	ЭР/МС m/z (M+H)
275	2-[[(1R)-1-[2-[3-(1,1-дифторэтил)азетидин-1-ил]-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		457
276	2-[[(1R)-1-[2-(6,6-дифтор-2-азаспиро[3,3]гептан-2-ил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		469

277	2-[[(1R)-1-[2-[3-(2-фторфенил)-3-метилазетидин-1-ил]-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		501
278	2-[[(1R)-1-[3,6-диметил-4-оксо-2-[3-(2-пиридил)азетидин-1-ил]хромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		470
279	2-[[(1R)-1-[3,6-диметил-4-оксо-2-[6-(трифторметил)-2-азаспиро[3,3]гептан-2-ил]хромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		501
280	2-[[(1R)-1-[2-[3-(4-фторфенил)-3-метилазетидин-1-ил]-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		501
281	2-[[(1R)-1-[2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		443
282	2-[[(1R)-1-[2-(4,4-дифтор-1-пиперидил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		457

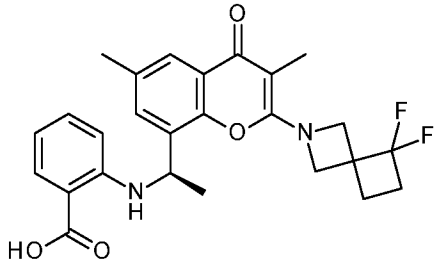
283	2-[[(1R)-1-[2-(4-фтор-1-пиперидил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		439
284	2-[[(1R)-1-[2-[(3S,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		443
285	2-[[(1R)-1-[2-(6-Азаспиро[2,5]октан-6-ил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		447
286	2-[[(1R)-1-[3,6-диметил-4-оксо-2-[(3R)-3-фенилпирролидин-1-ил]хромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		483
287	2-[[(1R)-1-[3,6-диметил-4-оксо-2-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-ил]хромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		483

[1207] Пример 288: 2-[[(1R)-1-[2-(4-Циано-4-фенил-1-пиперидил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота



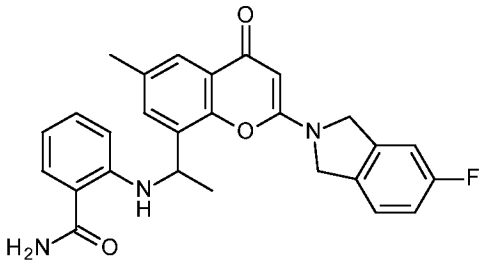
Смесь 2-[[(1R)-1-(2-этилсульфинил-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этил]амино]бензойной кислоты (50 мг, 121 мкмоль, 1 экв.), 4-фенилпиперидин-4-карбонитрила (34 мг, 181 мкмоль, 1,5 экв.) и DIEA (78 мг, 605 мкмоль, 105 мкл, 5 экв.) в ДМСО (1 мл) перемешивали при 80 °C в течение 3 дней. Фильтровали полученную смесь и очищали фильтрат обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C18, градиент вода:ацетонитрил с 0,225% муравьиной кислоты в качестве добавки) с получением 2-[[(1R)-1-[2-(4-циано-4-фенил-1-пиперидил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойной кислоты. МС ЭР+ m/z 522,3 $[M+H]^+$.

[1208] Пример 289: 2-[[(1R)-1-[2-(7,7-дифтор-2-азаспиро[3,3]гептан-2-ил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота



Смесь 2-[[(1R)-1-(2-этилсульфинил-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этил]амино]бензойной кислоты (50 мг, 121 мкмоль, 1 экв.), 7,7-дифтор-2-азаспиро[3,3]гептана-HCl (31 мг, 181 мкмоль, 1,5 экв.) и DIEA (78 мг, 605 мкмоль, 105 мкл, 5 экв.) в ДМСО (1 мл) перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. Фильтровали полученную смесь и очищали фильтрат обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C18, градиент вода:ацетонитрил с 0,225% муравьиной кислоты в качестве добавки) с получением 2-[[(1R)-1-[2-(7,7-дифтор-2-азаспиро[3,3]гептан-2-ил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойной кислоты в виде грязновато-белого твердого вещества. МС ЭР+ m/z 469,3 $[M+H]^+$.

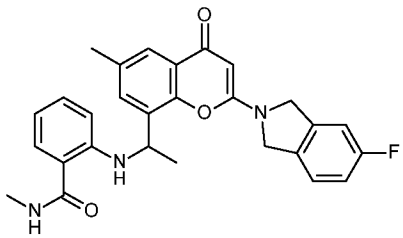
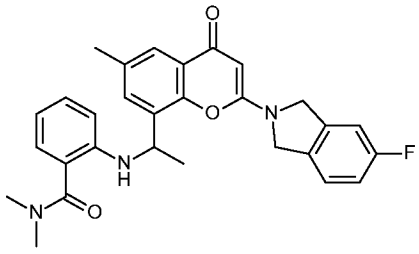
[1209] Пример 290: 2-[1-[2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензамид

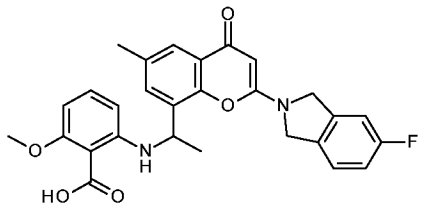
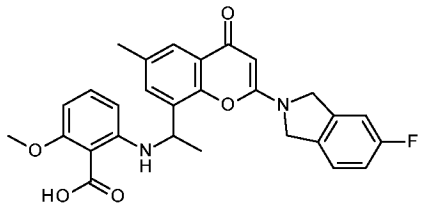


Смесь 8-(1-бромэтил)-2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-6-метилхромен-4-она (40 мг, 99 мкмоль, 1 экв.) и 2-амино-N-метилбензамида (27 мг, 199 мкмоль, 2 экв.) в ДМФА (1 мл) перемешивали при 80 °C в течение 14 часов и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C18, градиент вода:ацетонитрил с 0,225% муравьиной кислоты в качестве добавки) с получением 2-[1-[2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензамида в виде белого твердого вещества. МС ЭР+ m/z 458,4 $[M+H]^+$.

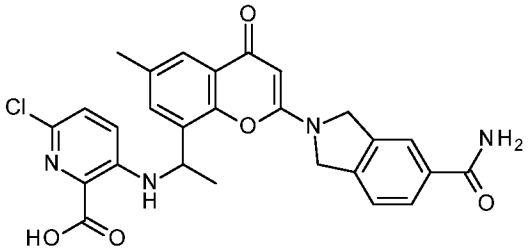
[1210] Следующие соединения в таблице 16 получали по существу так, как описано для 2-[1-[2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензамида.

[1211] Таблица 16

№ примера	Химическое название	Структура	ЭР/МС m/z (M+H)
291	2-[1-[2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-N-метилбензамид		472
292	2-[1-[2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-N,N-диметилбензамид		486

293	2-[1-[2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-6-метоксибензойная кислота, изомер 1		489
294	2-[1-[2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-6-метоксибензойная кислота, изомер 2		489

[1212] Пример 295: 3-[1-[2-(5-Карбамоилизоиндолин-2-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-6-хлорпиридин-2-карбоновая кислота

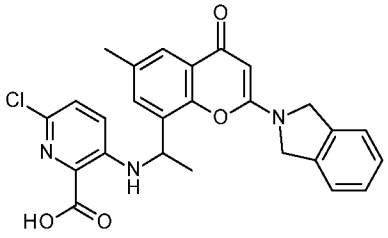


Смесь 6-хлор-3-[1-(2-этилсульфинил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]пиридин-2-карбоновой кислоты (150 мг, 344,9 ммоль, 1 экв.), изоиндолин-5-карбоксамида (102,8 мг, 517,37 мкмоль, 1,5 экв., HCl) и DIEA (222,9 мг, 1,7 ммоль, 300 мкл, 5 экв.) в ДМСО (1 мл) перемешивали при 80 °C в течение 16 часов с получением темной суспензии. Полученную смесь выливали в воду (20 мл) и добавляли EtOAc (20 мл). Водную фазу доводили до pH 2 с помощью HCl (водн., 1 M) и затем собирали неочищенный твердый продукт фильтрованием. Неочищенный продукт обрабатывали ДМФА (3 мл) и водным раствором аммиака (0,25 мл), и очищали смесь обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C-18, градиент вода-ацетонитрил с 0,2% гидроксида аммония) с получением 3-[1-[2-(5-карбамоилизоиндолин-2-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-6-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты. МС ЭР+ m/z 519 $[M+H]^+$.

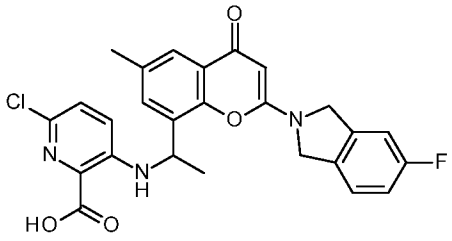
[1213] Следующие соединения в таблице 17 получали по существу так, как описано для 3-[1-[2-(5-карбамоилизоиндолин-2-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-6-хлорпиридин-2-

карбоновой кислоты.

[1214] Таблица 17

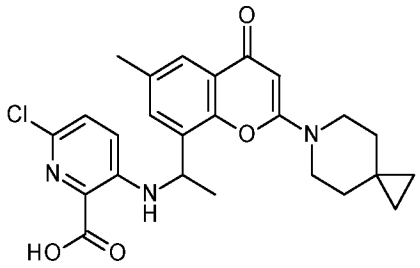
№ примера	Химическое название	Структура	ЭР/МС m/z (M+H)
296	6-хлор-3-[1-(2-изоиндолин-2-ил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]пиридин-2-карбоновая кислота		476

[1215] Пример 297: 6-хлор-3-[1-[2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]пиридин-2-карбоновая кислота



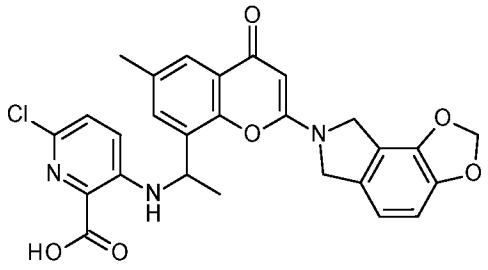
Смесь 6-хлор-3-[1-(2-этилсульфинил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]пиридин-2-карбоновой кислоты (150 мг, 345 мкмоль, 1 экв.), 5-фторизоиндолина-HCl (120 мг, 690 мкмоль, 2 экв.) и DIEA (223 мг, 1,7 ммоль, 300 мкл, 5 экв.) в хлороформе (2 мл) перемешивали при 60 °C в течение 16 часов с получением коричневой суспензии. Концентрировали смесь и растирали остаток с ДМФА (3 мл) и водным раствором гидроксида аммония (0,5 мл). 6-Хлор-3-[1-[2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]пиридин-2-карбоновую кислоту собирали фильтрацией. МС ЭР+ m/z 494,1 $[M+H]^+$.

[1216] Пример 298: 3-[1-[2-(6-Азаспиро[2,5]октан-6-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-6-хлорпиридин-2-карбоновая кислота



Смесь 6-хлор-3-[1-(2-этилсульфинил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]пиридин-2-карбоновой кислоты (100 мг, 230 мкмоль, 1 экв.) и 6-азаспиро[2,5]октана-HCl (68 мг, 460 мкмоль, 2 экв.) и DIEA (149 мг, 1,15 ммоль, 200 мкл, 5 экв.) в хлороформе (2 мл) перемешивали при 60 °C в течение 16 часов с получением темной суспензии. Разбавляли смесь водой (20 мл), затем экстрагировали дихлорметаном (2 x 20 мл), промывали насыщенным солевым раствором (20 мл x2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Растирали остаток с ацетонитрилом (1,5 мл) и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C-18, градиент вода-ацетонитрил, 36-76% ацетонитрил, с 0,225% муравьиной кислоты в качестве добавки) с получением 3-[1-[2-(6-азаспиро[2,5]октан-6-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-6-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты. МС ЭР+ m/z 468,3 $[M+H]^+$.

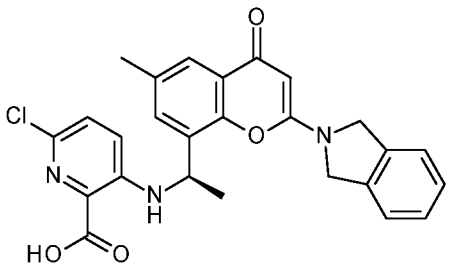
[1217] Пример 299: 6-хлор-3-[1-[2-(6,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-e]изоиндол-7-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]пиридин-2-карбоновая кислота



Смесь 6-хлор-3-[1-(2-этилсульфинил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]пиридин-2-карбоновой кислоты (100 мг, 223 мкмоль, 1 экв.), 7,8-дигидро-6H-[1,3]диоксоло[4,5-e]изоиндола-HCl (69 мг, 345 мкмоль, 1,50 экв.) и DIEA (149 мг, 1,15 ммоль, 200 мкл, 5 экв.) в хлороформе (2 мл) перемешивали при 60 °C в течение 16 часов с получением темной суспензии. Разбавляли смесь водой (10 мл), экстрагировали дихлорметаном (3 x 10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Растирали остаток с ацетонитрилом (3 мл) и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C-18, градиент вода-

ацетонитрил с 0,225% муравьиной кислоты) с получением 6-хлор-3-[1-[2-(6,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-e]изоиндол-7-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]пиридин-2-карбоновой кислоты. МС ЭР+ m/z 520,3 $[M+H]^+$.

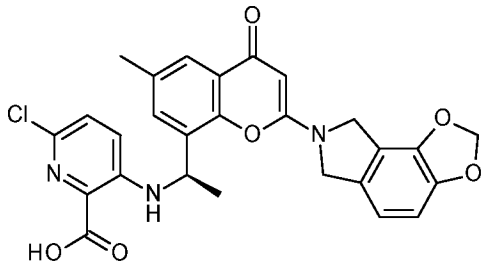
[1218] Пример 300: 6-хлор-3-[[(1R)-1-(2-изоиндолин-2-ил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота



Стадия 1: Смесь метил-6-хлор-3-[[(1R)-1-(2-этилсульфинил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этил]амино]пиридин-2-карбоксилата (200 мг, 445,5 мкмоль, 1 экв.), изоиндолина-HCl (139 мг, 891 мкмоль, 132 мкл, 2 экв.) и DIEA (288 мг, 2,2 ммоль, 388 мкл, 5 экв.) в хлороформе (2 мл) перемешивали при 60 °C в течение 16 часов с получением коричневого раствора. Полученную смесь выливали в воду (10 мл) и ДХМ (10 мл), водную фазу доводили до pH 2 с помощью HCl (1 M), разделяли слои и снова экстрагировали водный слой ДХМ (3x10 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме.

Стадия 2: Неочищенный материал (200 мг, ~408,21 мкмоль, 1 экв.) обрабатывали раствором NaOH (33 мг, 816 мкмоль, 2 экв.) и H_2O (0,2 мл) в MeOH (2 мл). Перемешивали смесь при 50 °C в течение 1 часа с получением коричневого раствора. Выливали смесь в воду (20 мл), доводили до pH 2 с помощью HCl (1 M) и экстрагировали ДХМ (3 x 20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Растворяли остаток в смеси MeOH (2 мл), ДМФА (2 мл) и аммиачной воды (0,5 мл) и очищали с помощью ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18, 7 мкм, 250x50 мм; подвижная фаза: [A: вода с 0,05% гидроксида аммония, об./об.) - B: ацетонитрил]; B %: 0%-40%, 9 мин) с получением 6-хлор-3-[[(1R)-1-(2-изоиндолин-2-ил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты. МС ЭР+ m/z 476,1 $[M+H]^+$.

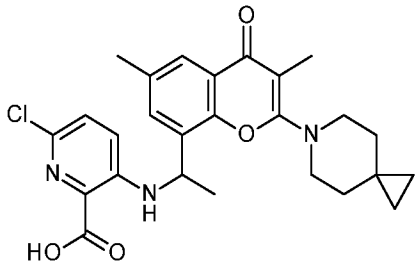
[1219] Пример 301: 6-хлор-3-[[(1R)-1-[2-(6,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-e]изоиндол-7-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота



Стадия 1: Смесь метил-6-хлор-3-[[(1R)-1-(2-этилсульфинил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этил]амино]пиридин-2-карбоксилата (276 мг, 615 мкмоль, 1 экв.), 7,8-дигидро-6H-[1,3]диоксоло[4,5-e]изоиндола-HCl (196 мг, 982 мкмоль, 1,6 экв.) и DIEA (397 мг, 3,1 ммоль, 536 мкл, 5 экв.) в $CHCl_3$ (4 мл) перемешивали при 60 °C в течение 16 часов с получением черно-коричневого раствора. Концентрировали смесь в вакууме с получением неочищенного остатка.

Стадия 2: Неочищенный материал обрабатывали раствором NaOH (90 мг) и H_2O (0,6 мл) в MeOH (6 мл). Перемешивали смесь при 50 °C в течение 1,5 часа с получением черно-коричневого раствора. Выливали полученную смесь в воду (20 мл), доводили до pH 2 с помощью HCl (1 M) и экстрагировали ДХМ (3 x 20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Растирали остаток с ДМФА (4 мл) и собирали 6-хлор-3-[[(1R)-1-[2-(6,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-e]изоиндол-7-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]пиридин-2-карбоновую кислоту фильтрацией. МС ЭР+ m/z 520 $[M+H]^+$.

[1220] Пример 302: 3-[1-[2-(6-Азаспиро[2,5]октан-6-ил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-6-хлорпиридин-2-карбоновая кислота

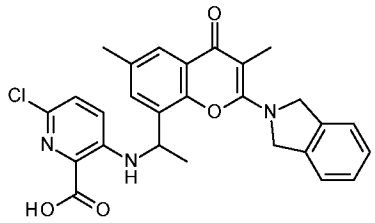
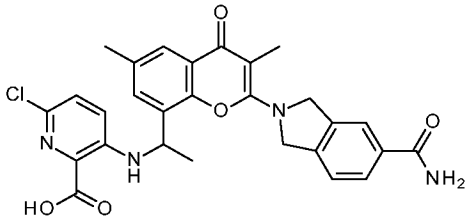
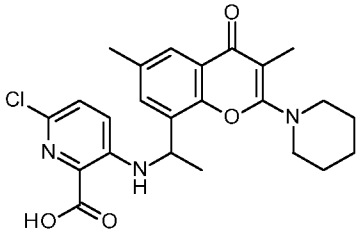


Смесь 6-хлор-3-[1-(2-этилсульфинил-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]пиридин-2-карбоновой кислоты (150,00 мг, 334,14 мкмоль, 1 экв.), 6-азаспиро[2,5]октана-HCl (74 мг, 501 мкмоль, 1,5 экв.) и DIEA (216 мг, 1,67 ммоль, 291 мкл, 5 экв.) в хлороформе (2 мл) перемешивали при 60 °C в течение 16 часов с получением черного раствора. Для завершения

реакции обрабатывали смесь дополнительным количеством 6-азаспиро[2,5]октана-HCl (74 мг, 501 мкмоль, 1,5 экв.). Перемешивали смесь в течение 16 часов при 60 °C, затем концентрировали и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент вода-ацетонитрил, 0,2% муравьиной кислоты или гидроксида аммония в качестве добавки) с получением 3-[1-[2-(6-азаспиро[2,5]октан-6-ил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-6-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты. МС ЭР+ m/z 482,2 $[M+H]^+$.

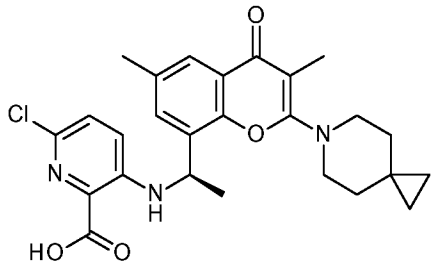
[1221] Следующие соединения в таблице 18 получали по существу так, как описано для 3-[1-[2-(6-азаспиро[2,5]октан-6-ил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-6-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты.

[1222] Таблица 18

№ примера	Химическое название	Структура	ЭР/МС m/z (M+H)
303	6-хлор-3-[1-(2-изоиндолин-2-ил-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]пиридин-2-карбоновая кислота		490
304	3-[1-[2-(5-Карбамоилизоиндолин-2-ил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-6-хлорпиридин-2-карбоновая кислота		533
305	6-хлор-3-[1-[3,6-диметил-4-оксо-2-(1-пиперидил)хромен-8-ил]этиламино]пиридин-2-карбоновая кислота		456

[1223] Пример 306: 3-[[(1R)-1-[2-(6-Азаспиро[2,5]октан-6-ил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-

ил]этил]амино]-6-хлорпиридин-2-карбоновая кислота



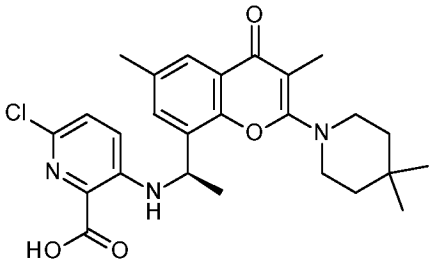
Стадия 1. Смесь метил-6-хлор-3-[[(1R)-1-(2-этилсульфинил-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этил]амино]пиридин-2-карбоксилата (350 мг, 756 мкмоль, 1 экв.), 6-азаспиро[2,5]октана-HCl (134 мг, 907 мкмоль, 1,2 экв.) и DIEA (489 мг, 3,8 ммоль, 658 мкл, 5 экв.) в ДМСО (10 мл) перемешивали при 80 °C в течение 54 часов с получением темного раствора. Разбавляли смесь водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме.

Стадия 2. Продукт со стадии 1 (~400 мг, 807 мкмоль, 1 экв.), NaOH (161 мг, 4,0 ммоль, 5 экв.), метанол (15 мл) и воду (3 мл) перемешивали при 45 °C в течение 1 часа. Полученную смесь обрабатывали HCl (20 мл, 1 М, водн.) и экстрагировали дихлорметаном (2 x 50 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C18; градиент вода-ацетонитрил с 0,225% муравьиной кислоты в качестве добавки) с получением 3-[[(1R)-1-[2-(6-азаспиро[2,5]октан-6-ил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]-6-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества. МС ЭР+ m/z 482,1 $[M+H]^+$.

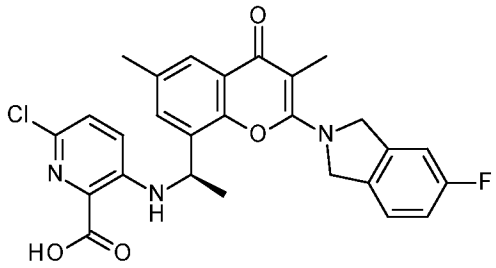
[1224] Следующие соединения в таблице 19 получали по существу так, как описано для 3-[[(1R)-1-[2-(6-азаспиро[2,5]октан-6-ил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]-6-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты.

[1225] Таблица 19

№ примера	Химическое название	Структура	ЭР/МС m/z (M+H)

307	6-хлор-3-[[(1R)-1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота		484

[1226] Пример 308: 6-хлор-3-[[(1R)-1-[2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота

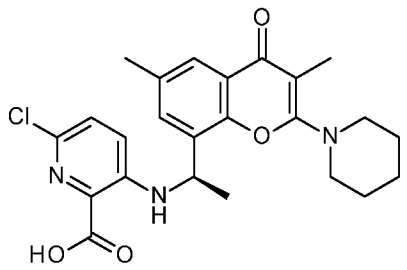


Стадия 1. Смесь метил-6-хлор-3-[[(1R)-1-(2-этилсульфинил-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этил]амино]пиридин-2-карбоксилата (350 мг, 756 мкмоль, 1 экв.), 5-фторизоиндолина-HCl (158 мг, 907 мкмоль, 1,2 экв.) и DIEA (489 мг, 3,78 ммоль, 658 мкл, 5 экв.) в ДМСО (10 мл) перемешивали при 80 °C в течение 54 часов с получением темного раствора. Полученную смесь обрабатывали водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме.

Стадия 2. Продукт со стадии 1 (400 мг, 766 мкмоль, 1 экв.) растворяли в смеси метанола (15 мл) и воды (3 мл) и обрабатывали NaOH (153 мг, 3,8 ммоль, 5 экв.). Перемешивали смесь при 45 °C в течение 1 часа, обрабатывали HCl (20 мл, 1 М, водн.) и экстрагировали дихлорметаном (2 x 50 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Boston Prime C18 150x30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: [A: вода (с 0,225% муравьиной кислоты), B: ацетонитрил]; B%: 43%-73% за 9 мин) с получением 6-хлор-3-[[(1R)-1-[2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты в виде

желтого твердого вещества. ЭР+ m/z 508,1 $[M+H]^+$.

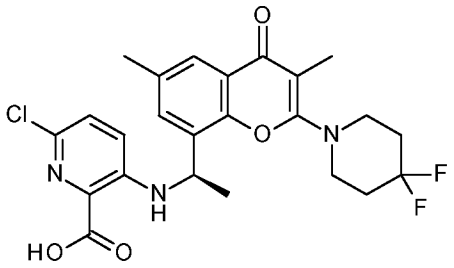
[1227] Пример 309: 6-хлор-3-[[(1R)-1-[3,6-диметил-4-оксо-2-(1-пиперидил)хромен-8-ил]этил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота



Стадия 1. Смесь метил-6-хлор-3-[[(1R)-1-(2-этилсульфинил-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этил]амино]пиридин-2-карбоксилата (200 мг, 432 мкмоль, 2,4 мл, 1 экв.), пиперидина-HCl (63 мг, 518 мкмоль, 73 мкл, 1,2 экв.) и DIEA (279 мг, 2,2 ммоль, 376 мкл, 5 экв.) в ДМСО (5 мл) перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным солевым раствором (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме.

Стадия 2. Продукт со стадии 1 (~200 мг, 425 мкмоль, 2,4 мл, 1 экв.) и NaOH (85 мг, 2,1 ммоль, 5 экв.) в смеси метанола (10 мл) и воды (4 мл) перемешивали при 45 °C в течение 1 часа. Обрабатывали смесь HCl (1 M, 5 мл, водн.) и экстрагировали дихлорметаном (2 x 40 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 100x30 мм, 3 мкм; подвижная фаза: [A: вода (с 0,225% муравьиной кислоты); B: ацетонитрил]; B%: 50%-80% за 8 мин) с получением 6-хлор-3-[[(1R)-1-[3,6-диметил-4-оксо-2-(1-пиперидил)хромен-8-ил]этил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества. МС ЭР+ m/z 456,0 $[M+H]^+$.

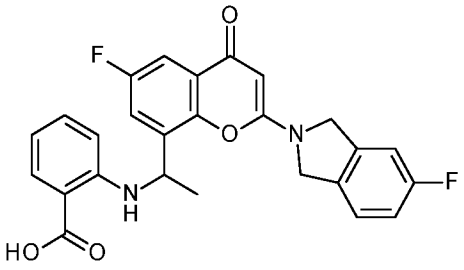
[1228] Пример 310: 6-хлор-3-[[(1R)-1-[2-(4,4-дифтор-1-пиперидил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота



Стадия 1. Смесь метил-6-хлор-3-[[(1R)-1-(2-этилсульфинил-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этил]амино]пиридин-2-карбоксилата (75 мг, 162 мкмоль, 1 экв.), 4,4-дифторпиперидина (39 мг, 324 мкмоль, 2 экв.) и DIEA (104 мг, 810 мкмоль, 141 мкл, 5 экв.) в ДМСО (1,5 мл) перемешивали при 80 °C в течение 3 дней. Разбавляли смесь водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (2 x 20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток хроматографией на силикагеле (0-50% этилацетат в петролейном эфире).

Стадия 2. Продукт со стадии 1 (~40 мг, 79 мкмоль, 1 экв.) растворяли в смеси метанола (1 мл) и воды (0,1 мл), обрабатывали NaOH (9 мг, 237 мкмоль, 3 экв.) и перемешивали при 45 °C в течение 1 часа. Концентрировали смесь и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C18, градиент вода:ацетонитрил с 0,1% гидроксида аммония в качестве добавки) с получением 6-хлор-3-[[(1R)-1-[2-(4,4-дифтор-1-пиперидил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты. МС ЭР+ m/z 492,3 $[M+H]^+$.

[1229] Пример 311 (изомер 1) и пример 312 (изомер 2): 2-[1-[6-фтор-2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота

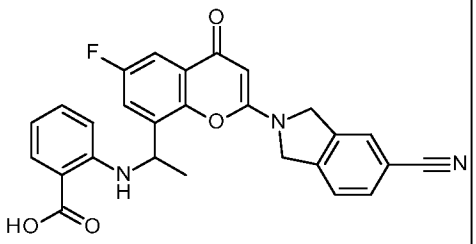
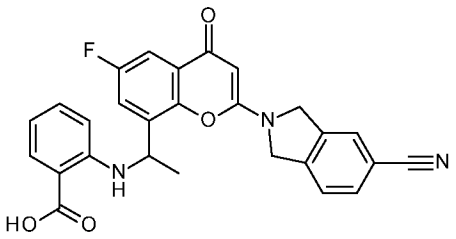


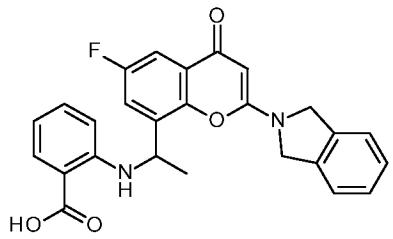
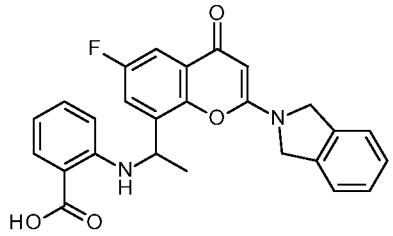
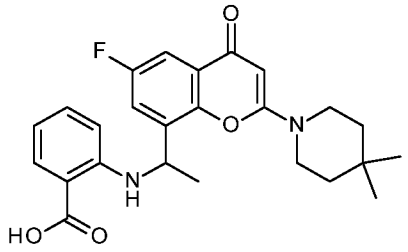
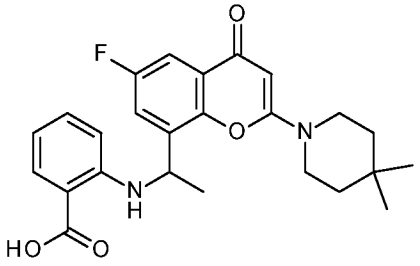
Смесь 2-[1-(2-этилсульфинил-6-фтор-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойной кислоты (150 мг, 372 мкмоль, 1 экв.), DIEA (240 мг, 1,86 ммоль, 324 мкл, 5 экв.) и 5-фторизоиндолина-HCl (97 мг, 558 мкмоль, 1,5 экв.) в хлороформе (2 мл) перемешивали при 60 °C в течение 16 часов с получением желтого раствора. Разбавляли смесь водой (20 мл) и экстрагировали

дихлорметаном (3 x 20 мл). Объединенные экстракты сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Растирали остаток с ацетонитрилом (1 мл) с получением твердого вещества. Полученное вещество очищали с помощью СЖХ (Y, 36; см. таблицы 4 и 5, где указаны хиральные колонки и элюенты) с получением 2-[1-[6-фтор-2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты, изомера 1, и 2-[1-[6-фтор-2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты, изомера 2; оба с э.и. >96%. Каждый энантиомер: МС ЭР+ m/z 463,3 $[M+H]^+$.

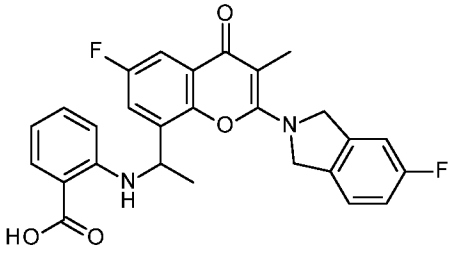
[1230] Следующие соединения в таблице 20 получали по существу так, как описано для 2-[1-[6-фтор-2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты. Если пример очищали методом хиральной СЖХ, то хиральная колонка и элюент указаны в последней колонке (см. таблицы 4 и 5).

[1231] Таблица 20

№ примера	Химическое название	Структура	ЭР/МС m/z (M+H) и хиральный метод
313	2-[1-[2-(5-Цианоизоиндолин-2-ил)-6-фтор-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		470 J, 5
314	2-[1-[2-(5-Цианоизоиндолин-2-ил)-6-фтор-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		470 J, 5

315	2-[1-(6-фтор-2-изоиндолин-2-ил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота, изомер 1		445 AA, 38
316	2-[1-(6-фтор-2-изоиндолин-2-ил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота, изомер 2		445 AA, 38
317	2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-фтор-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		439 Y, 5
318	2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-фтор-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		439 Y, 5

[1232] Пример 319 (изомер 1) и пример 320 (изомер 2): 2-[1-[6-фтор-2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-3-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота

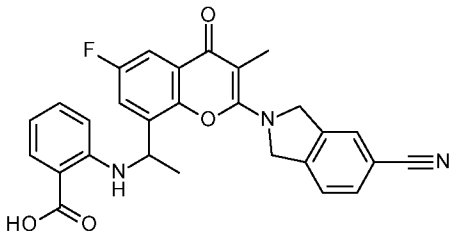


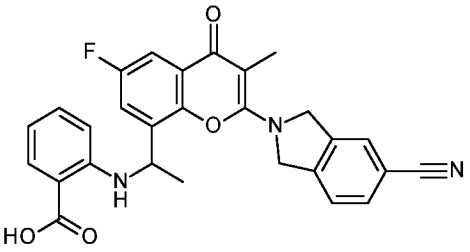
Смесь 2-[1-(2-этилсульфинил-6-фтор-3-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойной

кислоты (400 мг, 958 мкмоль, 1 экв.), 5-фторизоиндолина-HCl (299 мг, 1,72 ммоль, 1,8 экв., HCl) и DIEA (619 мг, 4,8 ммоль, 834 мкл, 5 экв.) в ДМСО (8 мл) перемешивали при 80 °C в течение 20 часов с получением темного раствора. Разбавляли смесь водой (40 мл) и EtOAc (40 мл), доводили до pH 3 с помощью водного раствора HCl (2 M) и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (2 x 100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до твердого вещества. Полученное вещество очищали с помощью СЖХ (X, 34; см. таблицы 4 и 5, где указаны хиральные колонки и элюенты) с получением 2-[1-[6-фтор-2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-3-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты, изомера 1, и 2-[1-[6-фтор-2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-3-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты, изомера 2; оба с э.и. >98%. Для обоих: МС ЭР+ m/z 477,1 $[M+H]^+$.

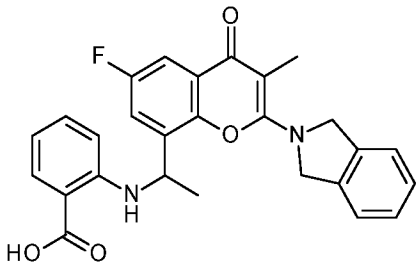
[1233] Следующие соединения в таблице 21 получали по существу так, как описано для 2-[1-[6-фтор-2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-3-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты. Если пример очищали методом хиральной СЖХ, то хиральная колонка и элюент указаны в последней колонке (см. таблицы 4 и 5).

[1234] Таблица 21

№ примера	Химическое название	Структура	ЭР/МС m/z (M+H) и хиральный метод
321	2-[1-[2-(5-Цианоизоиндолин-2-ил)-6-фтор-3-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		484 Y, 36

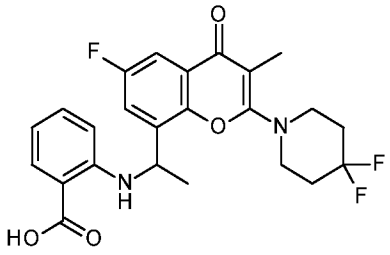
322	2-[1-[2-(5-Цианоизоиндолин-2-ил)-6-фтор-3-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		484 Y, 36

[1235] Пример 323 (изомер 1) и пример 324 (изомер 2): 2-[1-(6-фтор-2-изоиндолин-2-ил-3-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота



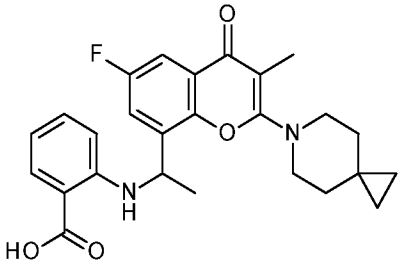
Смесь 2-[1-(2-этилсульфинил-6-фтор-3-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойной кислоты (150 мг, 359 мкмоль, 1 экв.), изоиндолина-HCl (84 мг, 539 мкмоль, 80 мкл, 1,5 экв.) и DIEA (232 мг, 1,8 ммоль, 313 мкл, 5 экв.) в хлороформе (3 мл) перемешивали при 60 °C в течение 16 часов в атмосфере азота. Разбавляли смесь водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 x 20 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (2 x 20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в вакууме и растирали с ацетонитрилом (1 мл) с получением твердого вещества. Полученную рацемическую смесь очищали с помощью СЖХ (U, 5; см. таблицы 4 и 5, где указаны хиральные колонки и элюенты) с получением 2-[1-(6-фтор-2-изоиндолин-2-ил-3-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойной кислоты, изомера 1 (э.и. 99%), и 2-[1-(6-фтор-2-изоиндолин-2-ил-3-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойной кислоты, изомера 2 (э.и. 98%). Для каждого энантиомера: МС ЭР+ m/z 459,3 $[M+H]^+$.

[1236] Пример 325 (изомер 1) и пример 326 (изомер 2): 2-[1-[2-(4,4-дифтор-1-пиперидил)-6-фтор-3-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота



Смесь 2-[1-(2-этилсульфинил-6-фтор-3-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойной кислоты (150 мг, 359 мкмоль, 1 экв.), 4,4-дифторпиперидина (65 мг, 539 мкмоль, 1,5 экв.) и DIEA (232 мг, 1,8 ммоль, 313 мкл, 5 экв.) в ДМСО (1 мл) перемешивали при 80 °C в течение 18 часов. Очищали смесь обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Boston Prime C18 150x30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: [A: вода с 0,05% гидроксида аммония; B: ацетонитрил]; B%: 14%-44% за 9 мин). Рацемический продукт очищали с помощью СЖХ (W, 31; см. таблицы 4 и 5, где указаны хиральные колонки и элюенты) с получением 2-[1-[2-(4,4-дифтор-1-пиперидил)-6-фтор-3-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты, изомера 1 (э.и. 100%), и 2-[1-[2-(4,4-дифтор-1-пиперидил)-6-фтор-3-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты, изомера 2 (э.и. 97%). Для обоих энантиомеров МС ЭР+ m/z 461,2 $[M+H]^+$.

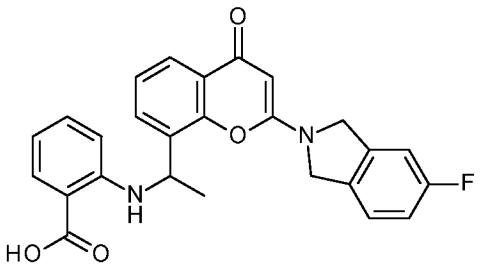
[1237] Пример 327 (изомер 1) и пример 328 (изомер 2): 2-[1-[2-(6-Азаспиро[2,5]октан-6-ил)-6-фтор-3-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота



Смесь 2-[1-(2-этилсульфинил-6-фтор-3-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойной кислоты (151 мг, 363 мкмоль, 1 экв.) и 6-азаспиро[2,5]октана-HCl (100 мг, 544 мкмоль, 1,5 экв.), DIEA (234 мг, 1,8 ммоль, 316 мкл, 5 экв.) в ДМСО (2 мл) перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. Разбавляли смесь водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Объединенную органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Очищали остаток обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Boston Prime C18 150x30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: [A: вода (с 0,225% муравьиной кислоты); B: ацетонитрил] B%: 49%-79% за 9 мин). Рацемическую смесь очищали с помощью СЖХ (W, 14; см. таблицы 4 и 5, где указаны хиральные колонки и элюенты) с получением 2-[1-[2-(6-азаспиро[2,5]октан-6-

ил)-6-фтор-3-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты, изомера 1 (э.и. 100%), и 2-[1-[2-(6-азаспиро[2,5]октан-6-ил)-6-фтор-3-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты, изомера 2 (э.и. 100%). Для обоих энантиомеров МС ЭР+ m/z 451,3 $[M+H]^+$.

[1238] Пример 329 (изомер 1) и пример 330 (изомер 2): 2-[1-[2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота



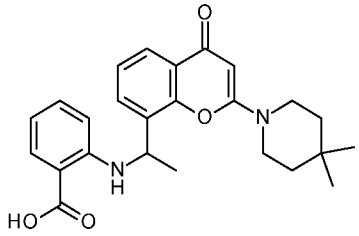
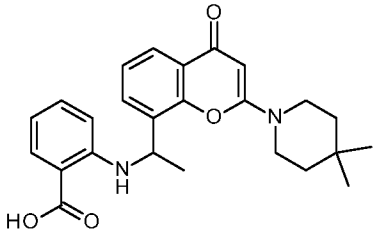
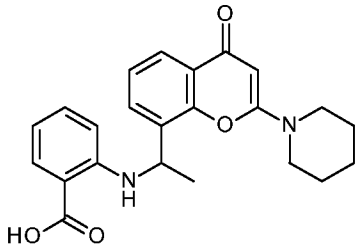
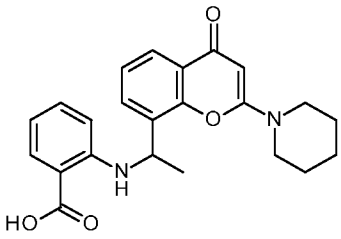
Смесь 2-[1-(2-этилсульфинил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойной кислоты (100 мг, 259 мкмоль, 1 экв.), 5-фторизоиндолина-HCl (81 мг, 467 мкмоль, 1,80 экв.) и DIEA (168 мг, 1,30 ммоль, 226 мкл, 5 экв.) в $CHCl_3$ (2 мл) перемешивали при 60 °C в течение 15 часов с получением оранжевой суспензии. Разбавляли смесь водой (20 мл), доводили до pH 2 с помощью 1 M водного раствора HCl, экстрагировали дихлорметаном (3 x 20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Растирали остаток с ацетонитрилом (2 мл) с получением розового твердого вещества.

Полученное твердое вещество очищали с помощью СЖХ (Y, 21; см. таблицы 4 и 5, где указаны хиральные колонки и элюенты) с получением 2-[1-[2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты, изомера 1, и 2-[1-[2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты, изомера 2; оба с э.и. >98%. Для обоих: МС ЭР+ m/z 445,0 $[M+H]^+$.

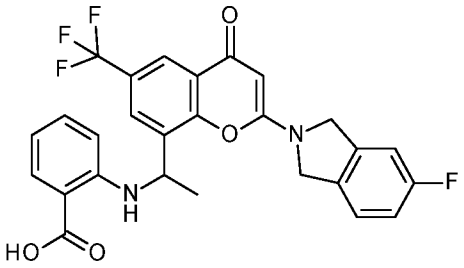
[1239] Следующие соединения в таблице 22 получали по существу так, как описано для 2-[1-[2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты. Если пример очищали методом хиральной СЖХ, то хиральная колонка и элюент указаны в последней колонке (см. таблицы 4 и 5).

[1240] Таблица 22

№ примера	Химическое название	Структура	ЭР/МС m/z (M+H)

			и хиральный метод
331	2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		421 W, 24
332	2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		421 W, 24
333	2-[1-[4-оксо-2-(1-пиперидил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		393 Y, 15
334	2-[1-[4-оксо-2-(1-пиперидил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		393 Y, 15

[1241] Пример 335 (изомер 1) и пример 336 (изомер 2): 2-[1-[2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота

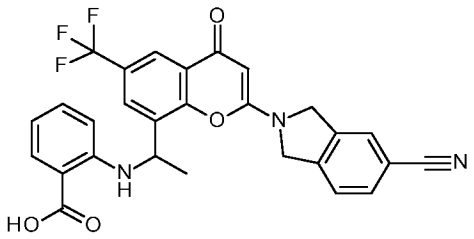
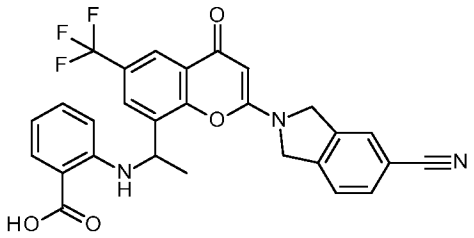
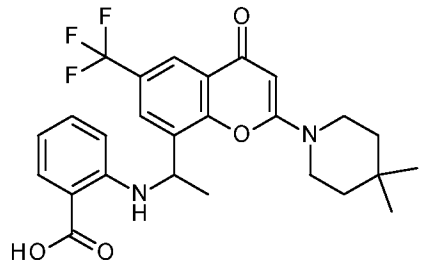
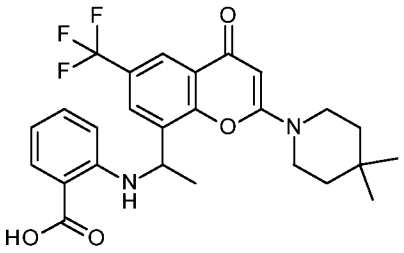


Смесь 2-[1-[2-этилсульфинил-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты (600 мг, 1,18 ммоль, 1 экв.), DIEA (763 мг, 5,9 ммоль, 1,0 мл, 5 экв.) и 5-фторизоиндолина-HCl (410,10 мг, 2,36 ммоль, 2 экв.) в хлороформе (6 мл) перемешивали при 60 °C в течение 16 часов с получением желтого раствора. Разбавляли смесь водой (20 мл), доводили до pH 3 с помощью 1 M HCl и экстрагировали ДХМ (3 x 20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением твердого остатка. Полученный остаток очищали с помощью СЖХ (Z, 35; см. таблицы 4 и 5, где указаны хиральные колонки и элюенты) с получением 2-[1-[2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты, изомера 1, и 2-[1-[2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты, изомера 2; оба с э.и. >95%. Для обоих энантиомеров: МС ЭР+ m/z 513,1 $[M+H]^+$.

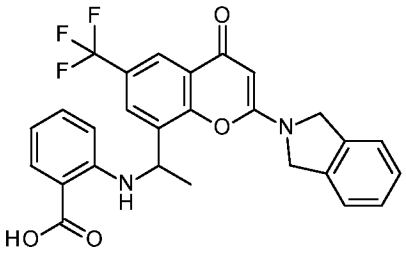
[1242] Следующие соединения в таблице 23 получали по существу так, как описано для 2-[1-[2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты. Если пример очищали методом хиральной СЖХ, то хиральная колонка и элюент указаны в последней колонке (см. таблицы 4 и 5).

[1243] Таблица 23

№ примера	Химическое название	Структура	ЭР/МС m/z (M+H) и хиральный метод

337	2-[1-[2-(5-Цианоизоиндолин-2-ил)-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		520 AA, 5
338	2-[1-[2-(5-Цианоизоиндолин-2-ил)-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		520 AA, 5
339	2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		489
340	2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		489

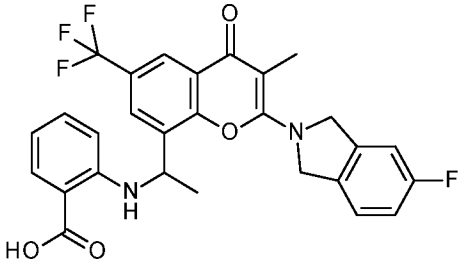
[1244] Пример 341 (изомер 1) и пример 342 (изомер 2): 2-[1-[2-Изоиндолин-2-ил-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота



Смесь 2-[1-[2-этилсульфинил-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензойной

кислоты (600 мг, 1,18 ммоль, 1 экв.), DIEA (763 мг, 5,9 ммоль, 1,0 мл, 5 экв.) и изоиндолина-HCl (367 мг, 2,36 ммоль, 2 экв.) в хлороформе (6 мл) перемешивали при 60 °C в течение 16 часов. Разбавляли смесь водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 x 20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в вакууме и растирали с ацетонитрилом (5 мл) с получением твердого остатка. Полученный остаток очищали с помощью СЖХ (Z, 34; см. таблицы 4 и 5, где указаны хиральные колонки и элюенты) с получением 2-[1-[2-изоиндолин-2-ил-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты, изомера 1 (э.и. = 100%), и 2-[1-[2-изоиндолин-2-ил-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты, изомера 2 (э.и. = 100%). Для обоих энантиомеров МС ЭР+ m/z 495,1 $[M+H]^+$.

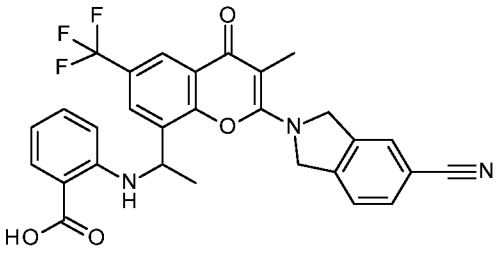
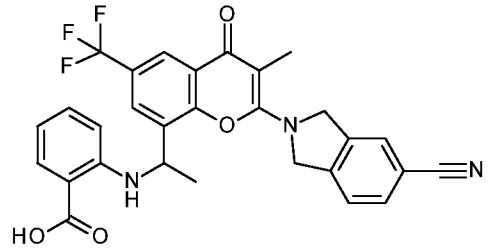
[1245] Пример 343 (изомер 1) и пример 344 (изомер 2): 2-[1-[2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-3-метил-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота



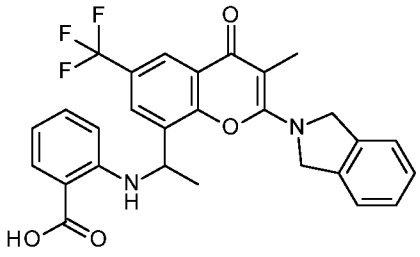
Смесь 2-[1-[2-этилсульфинил-3-метил-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты (100 мг, 214 мкмоль, 1 экв.), 5-фторизоиндолина-HCl (56 мг, 321 мкмоль, 1,5 экв.) и DIEA (138 мг, 1,07 ммоль, 186 мкл, 5 экв.) в ДМСО (5 мл) перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. Разбавляли смесь водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (3 x 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ: колонка: Phenomenex Luna C18 100x30 мм, 3 мкм; подвижная фаза: [A: вода (0,225%FA); B: ACN]; B%: 50%-80% за 8 мин, затем очищали с помощью СЖХ (X, 5; см. таблицы 4 и 5, где указаны хиральные колонки и элюенты) с получением 2-[1-[2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-3-метил-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты, изомера 1, и 2-[1-[2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-3-метил-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты, изомера 2; оба с э.и. >99%. Для обоих энантиомеров: МС ЭР+ m/z 527,3 $[M+H]^+$.

[1246] Следующие соединения в таблице 24 получали по существу так, как описано для 2-[1-[2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-3-метил-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты. Если пример очищали методом хиральной СЖХ, то хиральная колонка и элюент указаны в последней колонке (см. таблицы 4 и 5).

[1247] Таблица 24

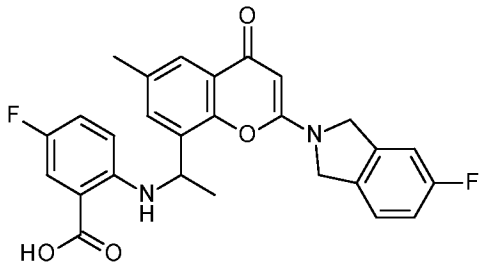
№ примера	Химическое название	Структура	ЭР/МС m/z (M+H) и хиральный метод
345	2-[1-[2-(5-Цианоизоиндолин-2-ил)-3-метил-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		534 AE, 5
346	2-[1-[2-(5-Цианоизоиндолин-2-ил)-3-метил-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		534 AE, 5

[1248] Пример 347 (изомер 1) и пример 348 (изомер 2): 2-[1-[2-Изоиндолин-2-ил-3-метил-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота



Смесь 2-[1-[2-этилсульфинил-3-метил-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты (100 мг, 214 мкмоль, 1 экв.), изоиндолина-HCl (50 мг, 321 мкмоль, 1,5 экв.) и DIEA (138 мг, 1,07 ммоль, 186 мкл, 5 экв.) в ДМСО (5 мл) перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. Разбавляли смесь водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (3 x 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Luna C18 100x30 мм, 3 мкм; подвижная фаза: [A: вода (0,225% FA); B: ACN]; B%: 50%-80% за 8 мин, затем очищали с помощью СЖХ (AB, 21; см. таблицы 4 и 5, где указаны хиральные колонки и элюенты) с получением 2-[1-[2-изоиндолин-2-ил-3-метил-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты, изомера 1 (э.и. = 100%), и 2-[1-[2-изоиндолин-2-ил-3-метил-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты, изомера 2 (э.и. = 100%). Для обоих энантиомеров: МС ЭР+ m/z 509,3 $[M+H]^+$.

[1249] Пример 349 (изомер 1) и пример 350 (изомер 2): 5-фтор-2-[1-[2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота

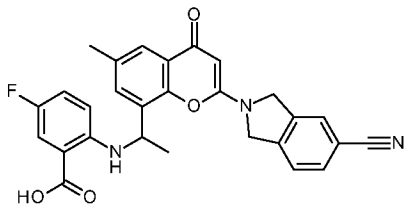
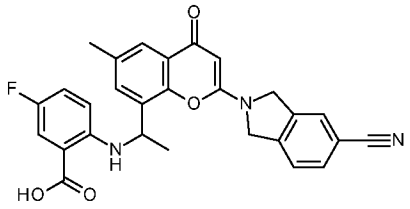
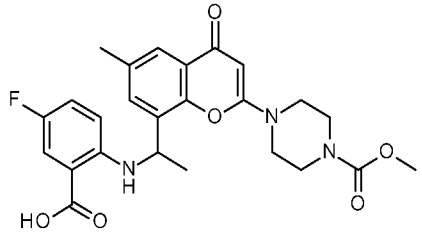


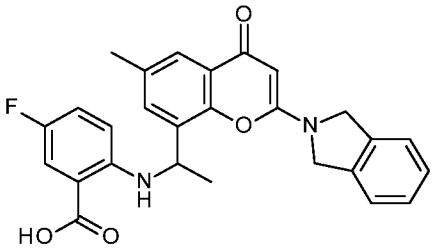
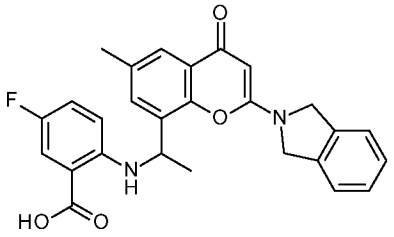
Смесь 2-[1-(2-этилсульфинил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]-5-фторбензойной кислоты (150 мг, 359 мкмоль, 1 экв.), DIEA (232 мг, 1,80 ммоль, 312,94 мкл, 5 экв.) и 5-фторизоиндолина (74 мг, 539 мкмоль, 1,5 экв.) в хлороформе (2 мл) перемешивали при 60 °C в течение 16 часов. Разбавляли смесь водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который растирали с ацетонитрилом (1 мл) с получением рацемического продукта в виде твердого вещества. Полученный продукт очищали с помощью СЖХ (Z, 5; см. таблицы 4 и 5, где указаны хиральные колонки и элюенты) с получением 5-фтор-2-[1-[2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты, изомера 1, и 5-фтор-2-[1-[2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты, изомера 2; оба с э.и. >98%. Для

обоих энантиомеров: МС ЭР+ m/z 477,3 $[M+H]^+$.

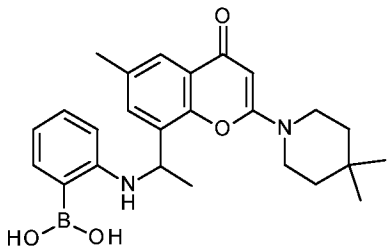
[1250] Следующие соединения в таблице 25 получали по существу так, как описано для 5-фтор-2-[1-[2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты. Если пример очищали методом хиральной СЖХ, то хиральная колонка и элюент указаны в последней колонке (см. таблицы 4 и 5).

[1251] Таблица 25

№ примера	Химическое название	Структура	ЭР/МС m/z (M+H) и хиральный метод
351	2-[1-[2-(5-Цианоизоиндолин-2-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-5-фторбензойная кислота, изомер 1		484 Z, 35
352	2-[1-[2-(5-Цианоизоиндолин-2-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-5-фторбензойная кислота, изомер 2		484 Z, 35
353	5-фтор-2-[1-[2-(4-метоксикарбонилпиперазин-1-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		484

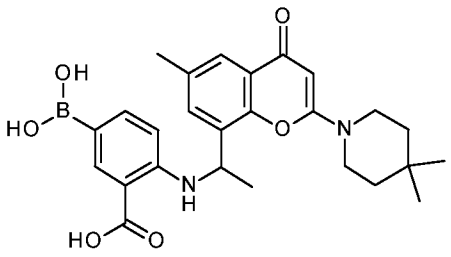
354	5-фтор-2-[1-(2-изоиндолин-2-ил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота, изомер 1		459 AD, 28
355	5-фтор-2-[1-(2-изоиндолин-2-ил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота, изомер 2		459 AD, 28

[1252] Пример 356: [2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]фенил]бороновая кислота



Смесь 8-(1-бромэтил)-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-она (200 мг, 0,529 ммоль) и (2-аминофенил)бороновой кислоты (145 мг, 1,06 ммоль) в ДМФА (4 мл) перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры фильтровали полученную смесь, очищали фильтрат препаративной ВЭЖХ с получением [2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]фенил]бороновой кислоты в виде твердого вещества (59 мг, 25%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 0,98 (с, 6 H), 1,41-1,45 (м, 4 H), 1,51 (д, *J*=6,8 Гц, 3 H), 2,29 (с, 3 H), 3,52-3,56 (м, 4 H), 4,87-4,97 (м, 1 H), 5,51 (с, 1 H), 6,18 (д, *J*=8,4 Гц, 1 H), 6,43-6,51 (м, 1 H), 6,98-7,07 (м, 2 H), 7,37 (д, *J*=2,0 Гц, 1 H), 7,55-7,61 (м, 2 H), 8,28 (с, 2 H). МС ЭР+ *m/z* 435 $[M+H]^+$.

[1253] Пример 357: 5-Бороно-2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота

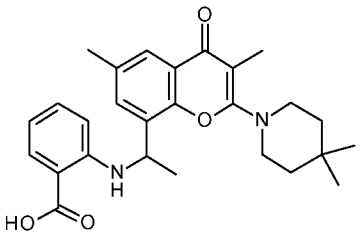


Стадия 1: метил-2-амино-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат. Смесь метил-2-амино-5-бромбензоата (500 мг, 2,17 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (828 мг, 3,26 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (159 мг, 0,22 ммоль), KOAc (640 мг, 6,52 ммоль) в диоксане (10 мл) перемешивали при 100 °C в течение 16 часов в атмосфере N_2. После охлаждения до комнатной температуры фильтровали полученную смесь, концентрировали фильтрат и очищали на силикагелевой колонке, элюировали смесью 0-15% EtOAc в петролейном эфире с получением продукта в виде твердого вещества (490 мг, 81%). ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$-*d*) δ м.д. 1,21-1,37 (м, 12 H), 3,81-3,96 (м, 3 H), 5,97 (с, 2 H), 6,64 (д, *J*=8,4 Гц, 1 H), 7,68 (дд, *J*=8,4, 1,2 Гц, 1 H), 8,34 (д, *J*=1,2 Гц, 1 H).

Стадия 2: 5-бороно-2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота. Смесь 8-(1-бромэтил)-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-она (60,0 мг, 0,16 ммоль) и метил-2-амино-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (87,9 мг, 0,32 ммоль) в ДМФА (1 мл) перемешивали при 80 °C в течение 12 часов. После охлаждения до комнатной температуры в полученную смесь добавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x3). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали на силикагелевой колонке, элюировали смесью 0-10% MeOH в ДХМ с получением метил-2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата в виде твердого вещества (100 мг, неочищенный). Смесь метил-2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (100 мг, 0,17 ммоль) и NaOH (28 мг, 0,70 ммоль) в MeOH (1 мл) и H_2O (0,4 мл) перемешивали при 25 °C в течение 16 часов, затем перемешивали при 35 °C в течение 7 часов. В полученную смесь добавляли NaOH (14 мг, 0,35 ммоль) и перемешивали при 35 °C еще 16 часов. В полученную смесь добавляли H_2O (15 мл) и промывали EtOAc (20 мл x 2).

Водную фазу доводили до pH = 2 с помощью HCl (1 М), экстрагировали ДХМ (20 мл x2). Объединенный экстракт was сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением 5-бороно-2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты в виде твердого вещества (8,6 мг, 17%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 0,98 (с, 6 H), 1,39-1,44 (м, 4 H), 1,59 (д, *J*=6,8 Гц, 3 H), 2,30 (с, 3 H), 3,51-3,57 (м, 4 H), 5,09 (д, *J*=7,6 Гц, 1 H), 5,52 (с, 1 H), 6,43 (д, *J*=8,4 Гц, 1 H), 7,35 (с, 1 H), 7,59-7,66 (м, 2 H), 7,71 (с, 1 H), 8,32 (д, *J*=1,6 Гц, 1 H), 8,49 (д, *J*=6,4 Гц, 1 H), 12,51 - 12,79 (м, 1 H). МС ЭР+ *m/z* 479 $[M+H]^+$.

[1254] Пример 358, пример 359 (изомер 1) и пример 360 (изомер 2): 2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота

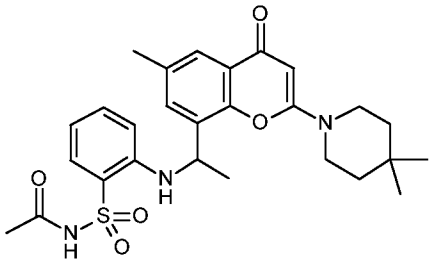


Смесь 8-(1-бромэтил)-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-3,6-диметилхромен-4-она (300 мг, 0,765 ммоль) и 2-аминобензойной кислоты (210 мг, 1,53 ммоль) в ДМФА (6 мл) перемешивали при 25 °C в течение 16 часов и при 35 °C в течение 6 часов. Разбавляли смесь EtOAc (20 мл), водой (20 мл) и доводили до pH = 11 с помощью NaOH (2 М). Промывали водный слой EtOAc (40 мл x 2), затем доводили до pH 4 с помощью HCl (2 М), в осадок выпадало белое твердое вещество, и фильтровали смесь. Осадок на фильтре растирали с MeCN (2 мл) с получением 2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты в виде твердого вещества (150 мг, 43%). МС ЭР+ *m/z* 449 $[M+H]^+$.

2-[1-[2-(4,4-Диметил-1-пиперидил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойную кислоту очищали с помощью хиральной СЖХ (W, 14; см. таблицы 4 и 5, где указана хиральная колонка и элюент) с получением 2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты, изомера 1, в виде твердого вещества (61,8 мг, 41%, ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 0,98 (с, 6 H), 1,41-1,50 (м, 4 H), 1,60 (д, *J*=6,8 Гц, 3 H), 1,92 (с, 3 H), 2,31 (с, 3 H), 3,37-3,45 (м, 4 H), 5,03-5,15 (м, 1 H), 6,48 (д, *J*=8,4 Гц, 1 H), 6,54 (т, *J*=7,6 Гц, 1 H), 7,20-7,28 (м, 1 H), 7,40 (д, *J*=2,0 Гц, 1 H), 7,64 (д, *J*=1,2 Гц, 1 H), 7,80 (дд, *J*=8,0, 1,6 Гц, 1 H), 8,35 (д, *J*=5,6 Гц, 1 H), 12,73 (шс, 1 H), МС ЭР+ *m/z* 449 $[M+H]^+$) и 2-

[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты, изомера 2 в виде твердого вещества (61,2 мг, 40%, ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 0,98 (с, 6 H), 1,42-1,50 (м, 4 H), 1,60 (д, *J*=6,4 Гц, 3 H), 1,92 (с, 3 H), 2,31 (с, 3 H), 3,37-3,45 (м, 4 H), 5,03-5,14 (м, 1 H), 6,48 (д, *J*=8,4 Гц, 1 H), 6,54 (т, *J*=7,6 Гц, 1 H), 7,18-7,29 (м, 1 H), 7,40 (д, *J*=2,0 Гц, 1 H), 7,64 (д, *J*=1,2 Гц, 1 H), 7,80 (дд, *J*=8,0, 1,6 Гц, 1 H), 8,35 (д, *J*=5,6 Гц, 1 H), 12,72 (с, 1 H), МС ЭР+ *m/z* 449 $[M+H]^+$).

[1255] Пример 361: N-[2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]фенил]сульфонилацетамид

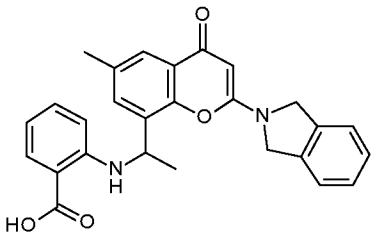


Стадия 1: N-(2-аминофенил)сульфонилацетамид. В смесь 2-аминобензолсульфонамида (200 мг, 1,16 ммоль) и DMAP (284 мг, 2,32 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли Ac_2O (130 мг, 1,28 ммоль) при 0 °C в атмосфере N_2 и перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. Разбавляли смесь водой (20 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x3), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали на силикагелевой колонке, элюировали смесью 0-50% EtOAc в петролейном эфире с получением продукта в виде смолистого вещества (120 мг, 48%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 1,92 (с, 3 H), 6,02 (шс, 2 H), 6,58-6,67 (м, 1 H), 6,76-6,84 (м, 1 H), 7,25-7,33 (м, 1 H), 7,56 (дд, *J*=8,0, 1,6 Гц, 1 H), 11,86 (шс, 1 H). МС ЭР+ *m/z* 215 $[M+H]^+$.

Стадия 2: N-[2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]фенил]сульфонилацетамид. Смесь 8-(1-бромэтил)-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-она (50 мг, 0,13 ммоль) и N-(2-аминофенил)сульфонилацетамида (57 мг, 0,26 ммоль) в ДМФА (1 мл) перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры фильтровали полученную смесь. Объединяли фильтрат с еще одной партией (50 мг) и очищали препаративной ВЭЖХ с получением N-[2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]фенил]сульфонилацетамида в виде твердого вещества (9,12 мг, 7%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 0,98 (с, 6 H), 1,38-1,46 (м, 4 H), 1,57 (д, *J*=6,4 Гц, 3

H), 1,92 (с, 3 H), 2,28 (с, 3 H), 3,48-3,57 (м, 4 H), 5,10 (к, *J*=6,4 Гц, 1 H), 5,51 (с, 1 H), 6,42 (д, *J*=8,4 Гц, 1 H), 6,54 (д, *J*=5,6 Гц, 1 H), 6,63 (т, *J*=7,6 Гц, 1 H), 6,77-7,38 (м, 2 H), 7,45 (д, *J*=2,0 Гц, 1 H), 7,59 (д, *J*=2,0 Гц, 1 H), 7,64 (дд, *J*=8,0, 1,6 Гц, 1 H). МС ЭР+ *m/z* 512 $[M+H]^+$.

[1256] Пример 362 (изомер 1) и пример 363 (изомер 2): 2-[1-(2-Изоиндолин-2-ил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота

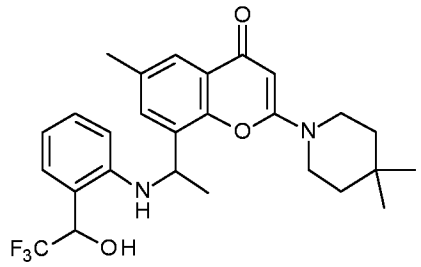


В смесь метил-2-[1-(2-этилсульфинил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензоата (500 мг, 1,21 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли изоиндолин (753 мг, 4,84 ммоль, HCl) и DIPEA (1,56 г, 12,1 ммоль) при 10 °C, затем перемешивали при 40 °C в течение 20 часов. Разбавляли смесь водой (20 мл), экстрагировали ДХМ (40 мл x 3). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (60 мл x 2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением метил-2-[1-(2-изоиндолин-2-ил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензоата в виде смолистого вещества (500 мг).

Смесь метил-2-[1-(2-изоиндолин-2-ил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензоата (500 мг, 1,10 ммоль) и NaOH (176 мг, 4,40 ммоль) в MeOH (3 мл), H_2O (5 мл) и ТГФ (4 мл) перемешивали при 40 °C в течение 16 часов. Разбавляли смесь EtOAc (50 мл) и водой (50 мл), в осадок выпало некоторое количество розового твердого вещества, и фильтровали смесь. Осадок на фильтре разбавляли ДХМ (50 мл) и водой (50 мл), доводили до pH = 4 с помощью HCl (2 M), в осадок выпало розовое твердое вещество, и фильтровали смесь. Осадок на фильтре очищали препаративной ВЭЖХ и затем хиральной СЖХ (U, 5; см. таблицы 4 и 5, где указана хиральная колонка и элюент) с получением 2-[1-(2-изоиндолин-2-ил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойной кислоты, изомера 1 в виде твердого вещества (48,9 мг, 20%, ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 1,67 (д, *J*=6,8 Гц, 3 H), 2,32 (с, 3 H), 4,50-5,12 (м, 4 H), 5,14-5,23 (м, 1 H), 5,31 (с, 1 H), 6,52-6,62 (м, 2 H), 7,23-7,29 (м, 1 H), 7,33-7,39 (м, 2 H), 7,39-7,46 (м, 3 H), 7,65 (д, *J*=1,6 Гц, 1 H), 7,81 (дд, *J*=8,0, 1,6 Гц, 1 H), 8,42 (д, *J*=6,0 Гц, 1 H), 12,74 (шс, 1 H), МС ЭР+ *m/z* 441 $[M+H]^+$) и 2-[1-(2-изоиндолин-2-ил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойной кислоты, изомера 2 в виде твердого вещества (39,7 мг, 17%, ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 1,67 (д, *J*=6,4 Гц, 3 H), 2,32 (с, 3 H), 4,61-5,09 (м, 4 H), 5,16-5,26

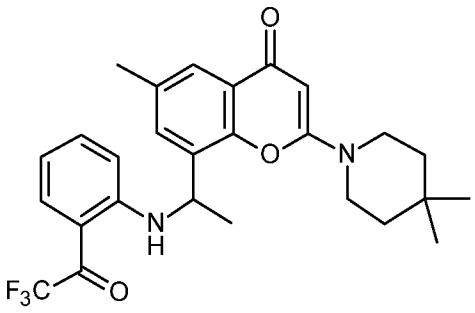
(м, 1 H), 5,31 (с, 1 H), 6,51-6,62 (м, 2 H), 7,23-7,30 (м, 1 H), 7,32-7,39 (м, 2 H), 7,39-7,47 (м, 3 H), 7,65 (с, 1 H), 7,81 (дд, *J*=8,0, 1,6 Гц, 1 H), 8,41 (д, *J*=6,4 Гц, 1 H), 12,73 (шс, 1 H), МС ЭР+ *m/z* 441 $[M+H]^+$).

[1257] Пример 364: 2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-8-[1-[2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)анилино]этил]хромен-4-он



Смесь 2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-8-[1-[2-(2,2,2-трифторацетил)анилино]этил]хромен-4-она (20 мг, 0,041 ммоль) и $NaBH_4$ (2,0 мг, 0,049 ммоль) в MeOH (3 мл) перемешивали при 15 °C в течение 2 часов. В полученную смесь добавляли water (0,3 мл), концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-8-[1-[2-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-этил)анилино]этил]хромен-4-она в виде твердого вещества (8,5 мг, 42%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 0,98-0,99 (м, 6 H), 1,41-1,46 (м, 4 H), 1,52 (д, *J*=6,4 Гц, 3 H), 2,27 (д, *J*=8,8 Гц, 3 H), 3,53-3,55 (м, 4 H), 4,96-5,01 (м, 1 H), 5,52 (с, 1 H), 5,53-5,55 (м, 1 H), 6,01 (д, *J*=6,0 Гц, 0,5 H), 6,08 (д, *J*=6,8 Гц, 0,5 H), 6,26 (д, *J*=8,0 Гц, 1 H), 6,56 (т, *J*=7,2 Гц, 1 H), 6,98-7,02 (м, 2 H), 7,26 (д, *J*=7,6 Гц, 1 H), 7,34 (д, *J*=2,0 Гц, 0,5 H), 7,41 (д, *J*=2,4 Гц, 0,5 H), 7,57 (с, 1 H). МС ЭР+ *m/z* 489 $[M+H]^+$.

[1258] Пример 365: 2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-8-[1-[2-(2,2,2-трифторацетил)анилино]этил]хромен-4-он



Стадия 1: 2,2,2-трифтор-1-(2-нитрофенил)этанол. Смесь 2-нитробензальдегида (1,00 г,

6,62 ммоль), K_2CO_3 (2,74 г, 19,9 ммоль) и $TMSCF_3$ (1,88 г, 13,2 ммоль) в ДМФА (20 мл) перемешивали при 20 °C в течение 12 часов. В полученную смесь добавляли 2 н. HCl (30 мл) и перемешивали в течение 2 часов. Экстрагировали смесь EtOAc (20 мл x3). Объединенный экстракт промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (30 мл) и насыщенным солевым раствором (15 мл x 3), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением продукта (1,4 г, 96%) в виде маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 5,85-5,92 (м, 1 H), 7,34 (д, *J*=6,0 Гц, 1 H), 7,66-7,74 (м, 1 H), 7,83-7,87 (м, 1 H), 7,92-7,92 (м, 1 H), 8,05 (дд, *J*=8,0, 1,2 Гц, 1 H).

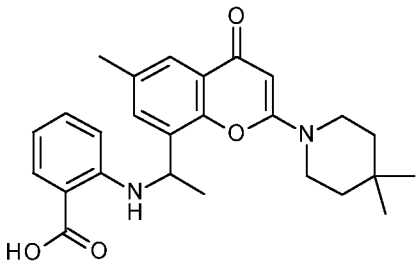
Стадия 2: 2,2,2-трифтор-1-(2-нитрофенил)этанон. Смесь 2,2,2-трифтор-1-(2-нитрофенил)этанола (700 мг, 3,17 ммоль) и 2-иодоксибензойной кислоты (1,77 г, 6,33 ммоль) в EtOAc (20 мл) перемешивали при 77 °C в течение 14 часов. После охлаждения до комнатной температуры фильтровали полученную смесь и промывали осадок на фильтре EtOAc (20 мл). Промывали фильтрат насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$ (30 мл), насыщенным раствором $NaHCO_3$ (30 мл) и насыщенным солевым раствором (30 мл x 3), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 0%-10% EtOAc в петролейном эфире с получением продукта (500 мг, 72%) в виде маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 7,92 (дд, *J*=7,2, 1,2 Гц, 1 H), 8,00-8,04 (м, 1 H), 8,08-8,10 (м, 1 H), 8,43 (дд, *J*=8,4, 1,2 Гц, 1 H).

Стадия 3: 1-(2-аминофенил)-2,2,2-трифторэтанон. Смесь 2,2,2-трифтор-1-(2-нитрофенил)этанона (200 мг, 0,913 ммоль), NH_4Cl (391 мг, 7,30 ммоль) и Fe (408 мг, 7,30 ммоль) в EtOH (8 мл) и H_2O (2 мл) перемешивали при 80 °C в течение 6 часов. Фильтровали полученную смесь, промывали осадок на фильтре EtOH (10 мл). Концентрировали фильтрат. Остаток разбавляли водой (15 мл), экстрагировали ДХМ (15 мл x3). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 0%-22% EtOAc в петролейном эфире с получением продукта (100 мг, 56%) в виде твердого вещества. МС ЭР+ *m/z* 190 $[M+H]^+$.

Стадия 4: 2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-8-[1-[2-(2,2,2-трифторацетил)анилино]этил]хромен-4-он. Смесь 8-(1-бромэтил)-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-она (60 мг, 0,16 ммоль) и 1-(2-аминофенил)-2,2,2-трифторэтанона (45 мг, 0,24 ммоль) в ДМФА (1 мл) перемешивали при 80 °C в течение 34

часов. После охлаждения до комнатной температуры очищали реакционную смесь препаративной ВЭЖХ с получением 2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-8-[1-[2-(2,2,2-трифторацетил)анилино]этил]хромен-4-она в виде твердого вещества (25,79 мг, 33%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 0,97 (с, 6 H), 1,36-1,39 (м, 4 H), 1,65 (д, *J*=6,8 Гц, 3 H), 2,32 (с, 3 H), 3,50-3,53 (м, 4 H), 5,22-5,29 (м, 1 H), 5,52 (с, 1 H), 6,72-6,77 (м, 2 H), 7,43 (д, *J*=2,0 Гц, 1 H), 7,50 (т, *J*=8,0 Гц, 1 H), 7,63-7,64 (м, 1 H), 7,73 (д, *J*=8,4 Гц, 1 H), 9,02 (д, *J*=6,0 Гц, 1 H). МС ЭР+ *m/z* 487 $[M+H]^+$.

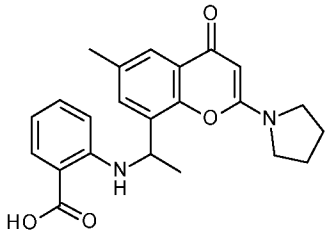
[1259] Пример 366 (изомер 1) и пример 367 (изомер 2): 2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота



Смесь 8-(1-бромэтил)-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-она (4,00 г, 10,6 ммоль) и 2-аминобензойной кислоты (2,90 г, 21,1 ммоль) в ДМФА (40 мл) перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры разбавляли смесь EtOAc (120 мл), водой (120 мл) и доводили до pH = 11 с помощью NaOH (2 M). Промывали водный слой EtOAc (200 мл x2), доводили до pH = 4 с помощью HCl (2 M), в осадок выпало белое твердое вещество, и фильтровали смесь. Осадок на фильтре разбавляли смесью ДХМ/MeOH (10/1, 400 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью СЖХ с получением 2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты, изомера 1 в виде твердого вещества (1,73 г, 39%, ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 0,97 (с, 6 H), 1,37-1,45 (м, 4 H), 1,57 (д, *J*=6,4 Гц, 3 H), 2,30 (с, 3 H), 3,49-3,60 (м, 4 H), 5,00-5,10 (м, 1 H), 5,52 (с, 1 H), 6,43 (д, *J*=8,4 Гц, 1 H), 6,54 (т, *J*=7,6 Гц, 1 H), 7,17-7,27 (м, 1 H), 7,36 (д, *J*=2,0 Гц, 1 H), 7,60 (д, *J*=1,6 Гц, 1 H), 7,81 (дд, *J*=8,0, 1,6 Гц, 1 H), 8,44 (шс, 1 H), МС ЭР+ *m/z* 435 $[M+H]^+$) и 2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты, изомера 2 в виде твердого вещества (1,76 г, 39%, ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 0,98 (с, 6 H), 1,36-1,47 (м, 4 H), 1,58 (д, *J*=6,4 Гц, 3 H), 2,30 (с, 3 H), 3,47-3,61 (м, 4 H), 5,00-5,11 (м, 1 H), 5,51 (с, 1 H), 6,45 (д, *J*=8,4 Гц, 1 H), 6,55 (т, *J*=7,6 Гц, 1 H), 7,19-7,29 (м, 1 H), 7,36 (д, *J*=2,0 Гц, 1 H), 7,60 (д, *J*=1,6 Гц, 1 H), 7,81 (дд,

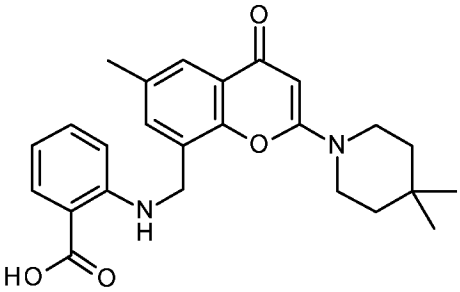
J=8,0, 1,6 Гц, 1 H), 8,35 (д, *J*=5,6 Гц, 1 H), 12,59 (шс, 1 H), МС ЭР+ *m/z* 435 $[M+H]^+$).

[1260] Пример 368: 2-[1-(6-Метил-4-оксо-2-пирролидин-1-илхромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота



Смесь метил-2-[1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензоата (30 мг, 0,075 ммоль) и пирролидина (16 мг, 0,23 ммоль) в EtOH (3 мл) перемешивали при 78 °C в течение 32 часов. После охлаждения до комнатной температуры концентрировали смесь с получением метил-2-[1-(6-метил-4-оксо-2-пирролидин-1-илхромен-8-ил)этиламино]бензоата в виде твердого вещества (30 мг, неочищенный). МС ЭР+ *m/z* 407 $[M+H]^+$. Смесь метил-2-[1-(6-метил-4-оксо-2-пирролидин-1-илхромен-8-ил)этиламино]бензоата (30 мг, 0,074 ммоль) и $LiOH.H_2O$ (9,3 мг, 0,22 ммоль) в MeOH (2 мл) и H_2O (0,2 мл) перемешивали при 30 °C в течение 20 часов. В полученную смесь добавляли NaOH (24 мг, 0,59 ммоль) и перемешивали при 30 °C еще 40 часов. Доводили смесь до pH = 4 с помощью HCl (1 M), концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-[1-(6-метил-4-оксо-2-пирролидин-1-илхромен-8-ил)этиламино]бензойной кислоты в виде твердого вещества (16,07 мг, 55%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 1,60 (д, *J*=6,4 Гц, 3 H), 1,97-2,00 (м, 4 H), 2,30 (с, 3 H), 3,55-3,75 (м, 4 H), 5,06-5,09 (м, 1 H), 5,22 (с, 1 H), 6,46 (д, *J*=8,8 Гц, 1 H), 6,55 (т, *J*=7,2 Гц, 1 H), 7,22-7,25 (м, 1 H), 7,35 (д, *J*=2,4 Гц, 1 H), 7,61 (д, *J*=1,6 Гц, 1 H), 7,80 (дд, *J*=8,0, 1,6 Гц, 1 H), 8,36 (br, *J*=6,0 Гц, 1 H), 12,78 (шс, 1 H). МС ЭР+ *m/z* 393 $[M+H]^+$.

[1261] Пример 369: 2-[[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]метиламино]бензойная кислота



Стадия 1: 2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-N-метоксибензамид. Смесь 8-бром-2-(4,4-диметилпиперидин-1-ил)-6-метил-4H-хромен-4-она (220 мг, 0,628 ммоль), DPPF (35 мг, 0,063 ммоль), ТЭА (953 мг, 9,42 ммоль) и $Pd(OAc)_2$ (21 мг, 0,094 ммоль) в ДМФА (5 мл) и MeOH (8 мл) перемешивали при 80 °C в атмосфере CO (50 фунт/кв.дюйм (345 кПа)) в течение 5 часов. После охлаждения до комнатной температуры концентрировали смесь, разбавляли водой (20 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл x3). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде твердого вещества (200 мг, неочищенный). МС ЭР+ *m/z* 330 $[M+H]^+$.

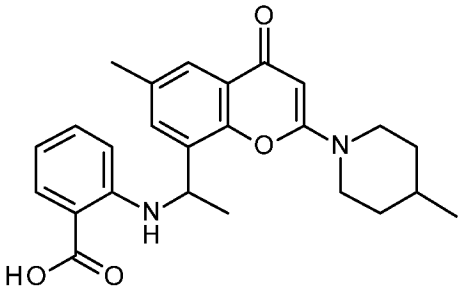
Стадия 2: 2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-8-(гидроксиметил)-6-метилхромен-4-он. В смесь метил-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-карбоксилата (200 мг, 0,607 ммоль) в ТГФ (3 мл) по частям добавляли $LiAlH_4$ (23 мг, 0,61 ммоль) при 0 °C и перемешивали при 20 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (15 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (20 мл x2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали на силикагелевой колонке, элюировали смесью 30-100% EtOAc в петролейном эфире с получением продукта в виде твердого вещества (140 мг, 77%). МС ЭР+ *m/z* 302 $[M+H]^+$.

Стадия 3: 8-(бромметил)-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-он. В смесь 2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-8-(гидроксиметил)-6-метилхромен-4-она (140 мг, 0,465 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли PBr_3 (251 мг, 0,929 ммоль) при 0 °C, затем перемешивали при 20 °C в течение 16 часов. Гасили смесь насыщенным раствором $NaHCO_3$ (10 мл). Экстрагировали водный слой ДХМ (15 мл x2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (20 мл x2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 30-70% EtOAc в петролейном эфире с получением продукта в виде твердого вещества (90 мг, 53%). МС ЭР+ *m/z* 366 $[M+H]^+$.

Стадия 4: 2-[[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]метиламино]бензойная кислота. Смесь 8-(бромметил)-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-она (70 мг, 0,19 ммоль) и 2-аминобензойная кислота (53 мг, 0,38 ммоль) в ДМФА (1 мл) перемешивали при 80 °C в атмосфере N_2 в течение 16 часов. После охлаждения

до комнатной температуры разбавляли смесь H_2O (5 мл) и доводили до pH = 10 с помощью водного раствора NaOH (1 М), затем промывали ДХМ (10 мл x2). Водную фазу доводили до pH = 5 с помощью водного раствора HCl (2 М) и экстрагировали ДХМ (10 мл x2). Объединенный экстракт сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-[[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]метиламино]бензойной кислоты в виде твердого вещества (18,1 мг, 22 %). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 0,96 (с, 6 H), 1,35-1,38 (м, 4 H), 2,07 (с, 3 H), 3,47-3,50 (м, 4 H), 4,63-4,64 (м, 2 H), 5,50 (с, 1H), 6,59 (т, *J*=6,4 Гц, 1 H), 6,74 (д, *J*=6,8 Гц, 1 H), 7,32 (т, *J*=5,6 Гц, 1 H), 6,35 (д, *J*=1,6 Гц, 1 H), 7,35 (д, *J*=1,6 Гц, 1 H), 7,81 (д, *J*=6,4 Гц, 1 H), 8,26 (шс, 1 H). МС ЭР+ *m/z* 421 $[M+H]^+$.

[1262] Пример 370: 2-[1-[6-Метил-2-(4-метил-1-пиперидил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота



Стадия 1: 8-бром-6-метил-2-(4-метил-1-пиперидил)хромен-4-он. Смесь 4-метилпиперидина (72 мг, 0,72 ммоль) и DIPEA (312 мг, 2,42 ммоль) в ДХМ (3 мл) по каплям добавляли к раствору 8-бром-2-этилсульфонил-6-метилхромен-4-она (200 мг, 0,604 ммоль) в ДХМ (3 мл) при 10 °C в атмосфере N_2 и перемешивали при 25 °C в течение 4 часов. Разбавляли смесь водой (20 мл), экстрагировали ДХМ (20 мл x2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (20 мл x2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде твердого вещества (203 мг, 80%). МС ЭР+ *m/z* 338 $[M+2+H]^+$.

Стадия 2: 8-ацетил-6-метил-2-(4-метил-1-пиперидил)хромен-4-он. Смесь 8-бром-6-метил-2-(4-метил-1-пиперидил)хромен-4-она (200 мг, 0,595 ммоль), трибутил(1-этоксивинил)станнана (430 мг, 1,19 ммоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (42 мг, 0,059 ммоль) в диоксане (10 мл) перемешивали при 95 °C в атмосфере N_2 в течение 16 часов. В полученную смесь добавляли водный раствор HCl (2 мл, 2 М) и перемешивали при 50 °C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной

температуры в полученную смесь добавляли насыщенный раствор KF (30 мл), перемешивали в течение 1 часа, экстрагировали EtOAc (30 мл x3). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 0%-10% MeOH в ДХМ с получением продукта (178 мг, 97%) в виде твердого вещества. МС ЭР+ *m/z* 300 $[M+H]^+$.

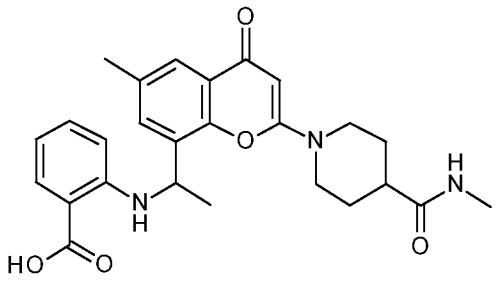
Стадия 3: 8-(1-гидроксиэтил)-6-метил-2-(4-метил-1-пиперидил)хромен-4-он. В смесь 8-ацетил-6-метил-2-(4-метил-1-пиперидил)хромен-4-она (170 мг, 0,568 ммоль) в ДХМ (2 мл) и MeOH (2 мл) добавляли $NaBH_4$ (26 мг, 0,68 ммоль) при 0 °C, затем перемешивали при 15 °C в течение 1 часа. Разбавляли смесь водой (10 мл), экстрагировали ДХМ (20 мл x2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 0%-3% MeOH в ДХМ с получением продукта (160 мг, неочищенный) в виде твердого вещества. МС ЭР+ *m/z* 302 $[M+H]^+$.

Стадия 4: 8-(1-бромэтил)-6-метил-2-(4-метил-1-пиперидил)хромен-4-он. В смесь 8-(1-гидроксиэтил)-6-метил-2-(4-метил-1-пиперидил)хромен-4-она (160 мг, 0,531 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли PBr_3 (287 мг, 1,06 ммоль) при 0 °C, перемешивали при 15 °C в течение 15 часов. С помощью насыщенного раствора $NaHCO_3$ доводили смесь до pH = 9, экстрагировали ДХМ (20 мл x2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 0%-8% MeOH в ДХМ с получением продукта (160 мг, неочищенный) в виде маслянистого вещества. МС ЭР+ *m/z* 364 $[M+H]^+$.

Стадия 5: 2-[1-[6-метил-2-(4-метил-1-пиперидил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота. Смесь 8-(1-бромэтил)-6-метил-2-(4-метил-1-пиперидил)хромен-4-она (70,0 мг, 0,192 ммоль) и 2-аминобензойной кислоты (79,1 мг, 0,576 ммоль) в ДМФА (1 мл) перемешивали при 80 °C в течение 14 часов. После охлаждения до комнатной температуры разбавляли смесь водой (10 мл) и EtOAc (20 мл), затем с помощью водного раствора NaOH (1 M) доводили до pH = 12, экстрагировали смесь EtOAc (20 мл). С помощью водного раствора HCl (1 M) доводили водный слой до pH = 4, затем экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Объединенный экстракт was сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ с получением 2-[1-[6-метил-2-(4-

метил-1-пиперидил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты в виде твердого вещества (6,74 мг, 8%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 0,92 (д, *J*=6,4 Гц, 3H), 1,16-1,23 (м, 2H), 1,58 (д, *J*=6,4 Гц, 3H), 1,63-1,73 (м, 3H), 2,30 (с, 3H), 3,02 (т, *J*=12,4 Гц, 2H), 4,05-4,08 (м, 2H), 5,05-5,08 (м, 1H), 5,52 (с, 1H,), 6,45 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 6,55 (т, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,24 (т, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,36 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,60 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 7,81 (дд, *J*=8,0, 1,6 Гц, 1H), 8,37 (шс, 1H), 12,73 (с, 1H). МС ЭР+ *m/z* 421 $[M+H]^+$. МС ЭР+ *m/z* 421 $[M+H]^+$.

[1263] Пример 371: 2-[1-[6-Метил-2-[4-(метилкарбамоил)-1-пиперидил]-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота



Стадия 1: 1-(8-бром-6-метил-4-оксохромен-2-ил)-N-метилпиперидин-4-карбоксамид. В смесь 8-бром-2-этилсульфонил-6-метилхромен-4-она (300 мг, 0,906 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли N-метилпиперидин-4-карбоксамид (322 мг, 2,26 ммоль) и DIPEA (702 мг, 5,44 ммоль) при 10 °C и перемешивали при 25 °C в течение 3 часов. Гасили смесь с помощью HCl (1 М, 2 мл), экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (30 мл x 2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде смолистого вещества (400 мг, неочищенный). МС ЭР+ *m/z* 381 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 1-(8-ацетил-6-метил-4-оксохромен-2-ил)-N-метилпиперидин-4-карбоксамид. Смесь 1-(8-бром-6-метил-4-оксохромен-2-ил)-N-метилпиперидин-4-карбоксамида (350 мг, 0,923 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (65 мг, 0,092 ммоль) и трибутил(1-этоксивинил)станнана (400 мг, 1,11 ммоль) в диоксане (7 мл) перемешивали при 95 °C в атмосфере N_2 в течение 16 часов. В полученную смесь добавляли HCl (1,5 мл, 2 М) и перемешивали при 50 °C в течение 0,5 часа. После охлаждения до комнатной температуры объединяли смесь с еще одной партией (50 мг), добавляли насыщенный водный раствор KF (10 мл) и перемешивали в течение 1 часа, фильтровали и промывали осадок на фильтре ДХМ (30 мл). Экстрагировали водную фазу ДХМ (30 мл x 3). Объединенный экстракт сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали на силикагелевой колонке, элюировали смесью 0-10% MeOH в

ДХМ с получением продукта в виде твердого вещества (130 мг, 36%). МС ЭР+ *m/z* 343 $[M+H]^+$.

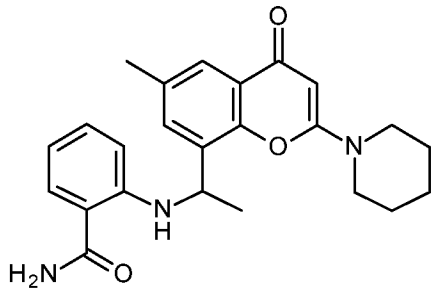
Стадия 3: 1-[8-(1-гидроксиэтил)-6-метил-4-оксохромен-2-ил]-N-метилпиперидин-4-карбоксамид. В смесь 1-(8-ацетил-6-метил-4-оксохромен-2-ил)-N-метилпиперидин-4-карбоксамида (110 мг, 0,321 ммоль) в ДХМ (1 мл) и MeOH (1 мл) добавляли $NaBH_4$ (15 мг, 0,39 ммоль) при -10 °C и перемешивали при -10 °C в течение 1,5 часа. Полученную смесь объединяли с еще одной партией (20 мг), гасили водой (30 мл), экстрагировали ДХМ/MeOH (30 мл x 3, 10/1). Объединенный экстракт сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде смолистого вещества (130 мг, неочищенный). МС ЭР+ *m/z* 345 $[M+H]^+$.

Стадия 4: 1-[8-(1-бромэтил)-6-метил-4-оксохромен-2-ил]-N-метилпиперидин-4-карбоксамид. В смесь 1-[8-(1-гидроксиэтил)-6-метил-4-оксохромен-2-ил]-N-метилпиперидин-4-карбоксамида (110 мг, 0,319 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли PBr_3 (173 мг, 0,639 ммоль) при 0 °C и перемешивали при 20 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл), экстрагировали ДХМ (30 мл x 3). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (50 мл x 2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали на силикагелевой колонке, элюировали смесью 0-8% MeOH в ДХМ с получением продукта в виде твердого вещества (45 мг, 35%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 1,59-1,67 (м, 2 H), 1,77-1,83 (м, 2 H), 2,10 (д, *J*=7,2 Гц, 3 H), 2,39 (с, 3 H), 2,54-2,60 (м, 4 H), 3,09-3,18 (м, 2 H), 4,10-4,21 (м, 2 H), 5,55 (с, 1 H), 5,85 (к, *J*=6,8 Гц, 1 H), 7,66-7,71 (м, 2 H), 7,76-7,82 (м, 1 H). МС ЭР+ *m/z* 407 $[M+H]^+$.

Стадия 5: 2-[1-[6-метил-2-[4-(метилкарбамоил)-1-пиперидил]-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота. Смесь 1-[8-(1-бромэтил)-6-метил-4-оксохромен-2-ил]-N-метилпиперидин-4-карбоксамида (40 мг, 0,098 ммоль) и 2-аминобензойной кислоты (27 мг, 0,20 ммоль) в ДМФА (1 мл) перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры фильтровали полученную смесь. Очищали фильтрат препаративной ВЭЖХ с получением 2-[1-[6-метил-2-[4-(метилкарбамоил)-1-пиперидил]-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты в виде твердого вещества (8,37 мг, 18%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,58 (д, *J*=6,4 Гц, 3 H), 1,60-1,68 (м, 2 H), 1,72-1,82 (м, 2 H), 2,30 (с, 3 H), 2,54-2,61 (м, 4 H), 3,00-3,14 (м, 2 H), 4,01-4,16 (м, 2 H), 5,08 (к, *J*=6,4 Гц, 1 H), 5,54 (с, 1 H), 6,46 (д, *J*=8,4 Гц, 1 H), 6,55 (т, *J*=7,6 Гц, 1 H), 7,20-7,28 (м, 1 H), 7,36 (д, *J*=2,4 Гц, 1 H),

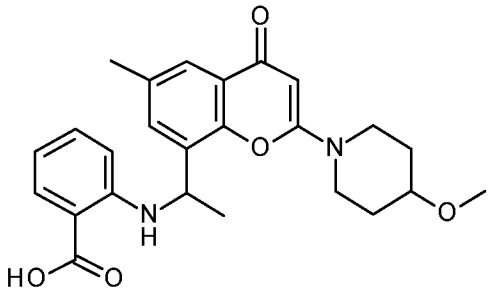
7,60 (д, *J*=1,6 Гц, 1 Н), 7,74-7,85 (м, 2 Н), 8,34 (д, *J*=6,0 Гц, 1 Н), 12,68 (шс, 1 Н). МС ЭР+ *m/z* 464 $[M+H]^+$.

[1264] Пример 372: 2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-(1-пиперидил)хромен-8-ил]этиламино]бензамид



Смесь 8-(1-бромэтил)-6-метил-2-(1-пиперидил)хромен-4-она (80 мг, 0,23 ммоль) и 2-аминобензамида (62 мг, 0,46 ммоль) в ДМФА (1 мл) перемешивали при 80 °С в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры гасили смесь H_2O (20 мл), экстрагировали ДХМ (20 мл х 2). Объединенные экстракты промывали насыщенным солевым раствором (40 мл х 2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ с получением 2-[1-[6-метил-4-оксо-2-(1-пиперидил)хромен-8-ил]этиламино]бензамида в виде твердого вещества (90 мг, 97%). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 1,53-1,62 (м, 9 Н), 2,33 (с, 3 Н), 3,54-3,56 (м, 4 Н), 5,00 (т, *J*=6,8 Гц, 1 Н), 5,51 (с, 1 Н), 6,38 (д, *J*=8,0 Гц, 1 Н), 6,52 (т, *J*=7,6 Гц, 1 Н), 7,13 (т, *J*=7,2 Гц, 1 Н), 7,14 (шс, 1 Н), 7,36 (д, *J*=2,0 Гц, 1 Н), 7,59-7,63 (м, 2 Н), 7,91 (шс, 1 Н), 8,72 (д, *J*=6,0 Гц, 1 Н). МС ЭР+ m/z 406 $[M+H]^+$.

[1265] Пример 373: 2-[1-[2-(4-Метокси-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота



Стадия 1: 8-бром-2-(4-метокси-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-он. Смесь 8-бром-2-этилсульфонил-6-метилхромен-4-она (200 мг, 0,604 ммоль), DIPEA (312 мг, 2,42 ммоль) и 4-метоксипиперидина (153 мг, 1,33 ммоль) в ДХМ (25 мл) перемешивали при 20 °С в течение 2

часов. Гасили смесь с помощью HCl (1 М, 2 мл), экстрагировали ДХМ (20 мл x2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (20 мл x2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде твердого вещества (213 мг, неочищенный). МС ЭР+ *m/z* 436 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 8-ацетил-2-(4-метокси-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-он. Смесь 8-бром-2-(4-метокси-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-она (200 мг, 0,568 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (40 мг, 0,057 ммоль) и трибутил(1-этоксивинил)станнана (246 мг, 0,681 ммоль) в диоксане (20 мл) перемешивали при 95 °C в атмосфере N_2 в течение 16 часов. В полученную смесь добавляли HCl (2 М, 5,68 мл) и перемешивали при 50 °C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры гасили смесь насыщенным водным раствором KF (10 мл) и перемешивали в течение 0,5 часа, фильтровали, доводили фильтрат до pH = 8 и экстрагировали ДХМ (30 мл x 2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (30 мл x2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали на силикагелевой колонке, элюировали смесью 0-10% MeOH в ДХМ с получением продукта в виде твердого вещества (179 мг, неочищенный). МС ЭР+ *m/z* 316 $[M+H]^+$.

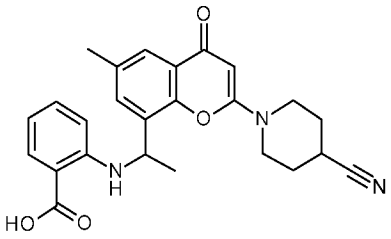
Стадия 3: 8-(1-гидроксиэтил)-2-(4-метокси-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-он. В смесь 8-ацетил-2-(4-метокси-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-она (179 мг, 0,567 ммоль) в ДХМ (2 мл) и MeOH (2 мл) одной порцией добавляли $NaBH_4$ (32 мг, 0,85 ммоль) при -10 °C в атмосфере N_2 и перемешивали при -10 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой (15 мл), экстрагировали ДХМ/MeOH (20 мл x 2, 10/1). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 0%-10% MeOH в ДХМ с получением продукта в виде твердого вещества (190 мг, неочищенный). МС ЭР+ *m/z* 318 $[M+H]^+$.

Стадия 4: 8-(1-бромэтил)-2-(4-метокси-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-он. В смесь 8-(1-гидроксиэтил)-2-(4-метокси-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-она (190 мг, 0,598 ммоль) в ДХМ (5 мл) по каплям добавляли PBr_3 (162 мг, 0,598 ммоль) при 0 °C и перемешивали при 20 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл), экстрагировали ДХМ (20 мл x 2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (30 мл x 2), сушили над безводным Na_2SO_4 (30 мл), фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде твердого вещества (200 мг, 88 %). МС ЭР+

m/z 352 $[M+H]^+$.

Стадия 5: 2-[1-[2-(4-метокси-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота. Смесь 8-(1-бромэтил)-2-(4-метокси-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-она (200 мг, 0,526 ммоль) и метил-2-аминобензоат (159 мг, 1,05 ммоль) в ДМФА (1 мл) перемешивали при 80 °C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры гасили смесь H_2O (20 мл), экстрагировали ДХМ (20 мл x 2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (40 мл x 2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали хроаматографией на силикагеле, элюировали смесью 0%-10% MeOH в ДХМ с получением метил-2-[1-[2-(4-метокси-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензоата в виде твердого вещества (100 мг, 42 %). Смесь метил-2-[1-[2-(4-метокси-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензоата (100 мг, 0,222 ммоль) и $LiOH.H_2O$ (19 мг, 0,44 ммоль) в ТГФ (2 мл), EtOH (1 мл) и H_2O (4 мл) перемешивали при 20 °C в течение 18 часов. Затем в реакционную смесь добавляли NaOH (17,8 мг, 0,444 моль) в H_2O (4 мл) и перемешивали при 20 °C в течение 4 часов. Концентрировали смесь для удаления большей части EtOH и ТГФ, затем очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-[1-[2-(4-метокси-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты в виде твердого вещества (20 мг, 21%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 1,52-1,57 (м, 5 H), 1,90-1,91 (м, 2 H), 2,29 (с, 3 H), 3,27 (с, 3 H), 3,45-3,48 (м, 3 H), 3,74-3,77 (м, 2 H), 5,01-5,05 (м, 1 H), 5,54 (с, 1 H), 6,37 (д, *J*=8,8 Гц, 1 H), 6,49 (т, *J*=7,6 Гц, 1 H), 7,12-7,16 (м, 1 H), 7,37 (д, *J*=1,6 Гц, 1 H), 7,59 (д, *J*=1,6 Гц, 1 H), 7,79 (д, *J*=7,6 Гц, 1 H), 8,83 (шс, 1 H). МС ЭР+ *m/z* 437 $[M+H]^+$.

[1266] Пример 374: 2-[1-[2-(4-Циано-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота



Стадия 1: 1-(8-бром-6-метил-4-оксохромен-2-ил)пиперидин-4-карбонитрил. Смесь пиперидин-4-карбонитрила (80 мг, 0,72 mmo) и DIPEA (312 мг, 2,42 ммоль) в ДХМ (3 мл) по каплям добавляли к раствору 8-бром-2-этилсульфонил-6-метилхромен-4-она (200 мг, 0,604 ммоль) в ДХМ (3 мл) при 10 °C в атмосфере N_2 и перемешивали при 20 °C в течение 14

часов. Разбавляли смесь водой (20 мл), экстрагировали ДХМ (20 мл х 2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (20 мл х 2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде маслянистого вещества (209 мг, 100%). МС ЭР+ *m/z* 349 $[M+2+H]^+$.

Стадия 2: 1-(8-ацетил-6-метил-4-оксохромен-2-ил)пиперидин-4-карбонитрил. Смесь 1-(8-бром-6-метил-4-оксохромен-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила (200 мг, 0,576 ммоль), трибутил(1-этоксивинил)станнана (416 мг, 1,15 ммоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (40 мг, 0,58 ммоль) в диоксане (2 мл) перемешивали при 95 °С в атмосфере N_2 в течение 16 часов. В полученную смесь добавляли HCl (0,5 мл, 2 М) и перемешивали при 50 °С в течение 0,5 часа. После охлаждения до комнатной температуры гасили смесь насыщенным водным раствором KF (10 мл) и перемешивали в течение 0,5 часа, фильтровали, доводили фильтрат до pH = 8 и экстрагировали ДХМ (30 мл х 2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (30 мл х2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали на силикагелевой колонке, элюировали смесью 0%-2% MeOH в ДХМ с получением продукта в виде маслянистого вещества (222 мг, 93%). МС ЭР+ *m/z* 311 $[M+H]^+$.

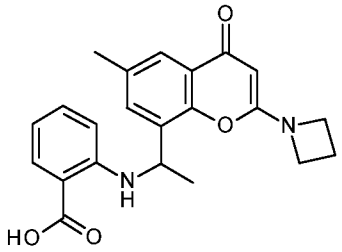
Стадия 3: 1-[8-(1-гидроксиэтил)-6-метил-4-оксохромен-2-ил]пиперидин-4-карбонитрил. В смесь 1-(8-ацетил-6-метил-4-оксохромен-2-ил)пиперидин-4-карбонитрила (200 мг, 0,483 ммоль) в ДХМ (3 мл) и MeOH (3 мл) добавляли $NaBH_4$ (22 мг, 0,58 ммоль) при 0 °С и перемешивали при 20 °С в течение 1 часа. Разбавляли смесь водой (15 мл), экстрагировали ДХМ (20 мл х 2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (20 мл х 2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали на силикагелевой колонке, элюировали смесью 0%-4% MeOH в ДХМ с получением продукта в виде твердого вещества (140 мг, 88%). МС ЭР+ *m/z* 313 $[M+H]^+$.

Стадия 4: 1-[8-(1-бромэтил)-6-метил-4-оксохромен-2-ил]пиперидин-4-карбонитрил. В смесь 1-[8-(1-гидроксиэтил)-6-метил-4-оксохромен-2-ил]пиперидин-4-карбонитрила (140 мг, 0,448 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли PBr_3 (182 мг, 0,672 ммоль) при 0 °С и перемешивали при 15 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь доводили до pH = 9 с помощью насыщенного раствора $NaHCO_3$, экстрагировали ДХМ (20 мл х 2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (20 мл х 2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали на силикагелевой колонке, элюировали смесью 0%-9% MeOH в ДХМ с получением продукта в виде твердого вещества (100 мг, 54%). МС ЭР+ *m/z* 375

$[M+H]^+$.

Стадия 5: 2-[1-[2-(4-циано-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота. Смесь 1-[8-(1-бромэтил)-6-метил-4-оксохромен-2-ил]пиперидин-4-карбонитрила (50 мг, 0,13 ммоль) и 2-аминобензойной кислоты (55 мг, 0,40 ммоль) в ДМФА (1 мл) перемешивали при 80 °C в течение 14 часов. Разбавляли смесь водой (10 мл), доводили до pH = 12 с помощью водного раствора NaOH (1 M) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 2). Водный слой доводили до pH = 4 с помощью HCl (1 M), экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-[1-[2-(4-циано-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты в виде твердого вещества (25,41 мг, 44%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 1,58 (д, *J*=6,8 Гц, 3 H), 1,80-1,85 (м, 2 H), 1,95-2,02 (м, 2 H), 2,30 (с, 3 H), 3,16-3,20 (м, 1 H), 3,41-3,44 (м, 2 H), 3,76-3,79 (м, 2 H), 5,06-5,09 (м, 1 H), 5,58 (с, 1 H), 6,46 (д, *J*=8,8 Гц, 1 H,), 6,55 (т, *J*=7,2 Гц, 1 H), 7,24 (т, *J*=7,2 Гц, 1 H), 7,37 (д, *J*=1,6 Гц, 1 H), 7,60 (с, 1 H), 7,81 (дд, *J*=8,0, 1,6 Гц, 1 H), 8,38 (шс, 1 H). МС ЭР+ *m/z* 432 $[M+H]^+$.

[1267] Пример 375: 2-[1-[2-(Азетидин-1-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота



Стадия 1: 2-(азетидин-1-ил)-8-бром-6-метилхромен-4-он. Смесь 8-бром-2-этилсульфонил-6-метилхромен-4-она (200 мг, 0,604 ммоль), азетидина (85 мг, 0,91 ммоль, соль HCl) и DIPEA (78 мг, 0,60 ммоль) в ДХМ (10 мл) перемешивали при 25 °C в течение 4 часов. Концентрировали реакционную смесь и очищали на силикагелевой колонке, элюировали смесью 0-10% MeOH в ДХМ с получением продукта в виде твердого вещества (177 мг, 99%). МС ЭР+ *m/z* 294 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 8-ацетил-2-(азетидин-1-ил)-6-метилхромен-4-он. Смесь 2-(азетидин-1-ил)-8-бром-6-метилхромен-4-она (110 мг, 0,374 ммоль), трибутил(1-этоксивинил)станнана (270 мг, 0,748 ммоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (26 мг, 0,037 ммоль) в диоксане (5 мл) перемешивали при 95 °C в

атмосфере N_2 в течение 16 часов. Добавляли HCl (4 мл, 1 М) и перемешивали при 50 °С в течение 1 часа. Полученную смесь объединяли с еще одной партией (50 мг), гасили насыщенным раствором KF (30 мл) и фильтровали. Разбавляли фильтрат насыщенным раствором $NaHCO_3$ (30 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали на силикагелевой колонке, элюировали смесью 0-10% MeOH в ДХМ с получением продукта в виде твердого вещества (139 мг, 99%). МС ЭР+ *m/z* 258 $[M+H]^+$.

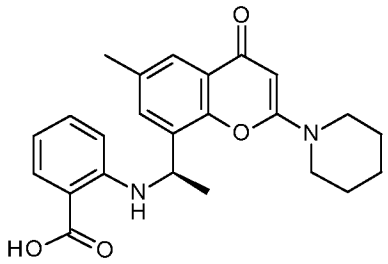
Стадия 3: 2-(азетидин-1-ил)-8-(1-гидроксиэтил)-6-метилхромен-4-он. В смесь 8-ацетил-2-(азетидин-1-ил)-6-метилхромен-4-она (139 мг, 0,540 ммоль) в ДХМ (5 мл) и MeOH (5 мл) добавляли $NaBH_4$ (31 мг, 0,81 ммоль) при -10 °С и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой (20 мл), экстрагировали ДХМ/MeOH (20 мл x 2, 10/1). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде твердого вещества (140 мг, неочищенный). МС ЭР+ *m/z* 260 $[M+H]^+$.

Стадия 4: 2-(азетидин-1-ил)-8-(1-бромэтил)-6-метилхромен-4-он. В смесь 2-(азетидин-1-ил)-8-(1-гидроксиэтил)-6-метилхромен-4-она (140 мг, 0,540 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли PBr_3 (219 мг, 0,810 ммоль) при 0 °С и перемешивали при 20 °С в течение 2 часов. Гасили смесь насыщенным раствором $NaHCO_3$ (30 мл), экстрагировали ДХМ (30 мл x 3). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (30 мл x 2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали на силикагелевой колонке, элюировали смесью 0-10% MeOH в ДХМ с получением продукта в виде твердого вещества (100 мг, 57%). МС ЭР+ *m/z* 322 $[M+H]^+$.

Стадия 5: 2-[1-[2-(азетидин-1-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота. Смесь 2-(азетидин-1-ил)-8-(1-бромэтил)-6-метилхромен-4-она (75 мг, 0,23 ммоль), метил-2-аминобензоата (70 мг, 0,46 ммоль) и KI (42 мг, 0,26 ммоль) в ДХМ (4 мл) и MeOH (1мл) перемешивали при 20 °С в течение 24 часов. Концентрировали реакционную смесь и очищали препаративной ТСХ с получением метил-2-[1-[2-(азетидин-1-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензоата в виде твердого вещества (70 мг, 77%). Смесь метил-2-[1-[2-(азетидин-1-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензоата (70 мг, 0,18 ммоль) и $LiOH.H_2O$ (26 мг, 0,16 ммоль) в ТГФ (3 мл) и H_2O (1 мл) перемешивали при 25 °С в течение

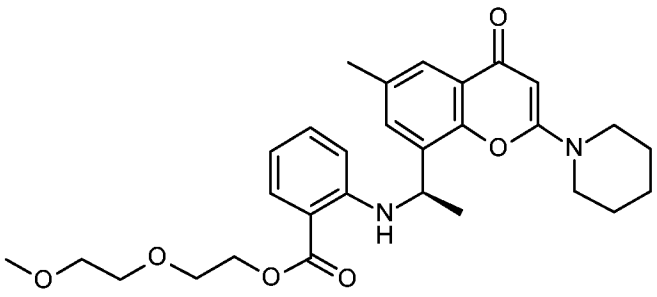
16 часов. Концентрировали реакционную смесь и очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-[1-[2-(азетидин-1-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты в виде твердого вещества (4,43 мг, 7%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*) δ 1,59 (д, *J*=6,8 Гц, 3 H), 2,31 (с, 3 H), 2,36-2,45 (м, 2 H), 4,13-4,23 (м, 4 H), 4,98-5,06 (м, 2 H), 6,48-6,58 (м, 2 H), 7,21-7,29 (м, 1 H), 7,39 (д, *J*=2,0 Гц, 1 H), 7,61 (д, *J*=1,2 Гц, 1 H), 7,80 (дд, *J*=8,0, 1,2 Гц, 1 H), 8,37 (д, *J*=6,8 Гц, 1 H), 12,78 (шс, 1 H). МС ЭР+ *m/z* 379 $[M+H]^+$.

[1268] Пример 376: 2-[[(1R)-1-[6-Метил-4-оксо-2-(1-пиперидил)хромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота



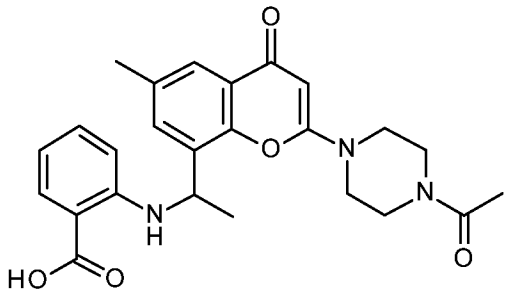
Смесь 8-[(1R)-1-аминоэтил]-6-метил-2-(1-пиперидил)хромен-4-она (150 мг, 0,524 ммоль), 2-иодбензойной кислоты (234 мг, 0,943 ммоль), CuI (10 мг, 0,052 ммоль), 2-(метиламино)уксусной кислоты (9,0 мг, 0,10 ммоль) и K_2CO_3 (145 мг, 1,05 ммоль) в ДМСО (3 мл) перемешивали при 45 °C в атмосфере N_2 в течение 96 часов. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь объединяли с еще одной партией (50 мг), экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Объединенный экстракт was сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали, очищали препаративной ВЭЖХ и ТСХ с получением 2-[[(1R)-1-[6-метил-4-оксо-2-(1-пиперидил)хромен-8-ил]этил]амино]бензойной кислоты в виде твердого вещества (14,78 мг, 14%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 1,54-1,65 (м, 9 H), 2,30 (с, 3 H), 3,48-3,62 (м, 4 H), 5,00-5,11 (м, 1 H), 5,51 (с, 1 H), 6,44 (д, *J*=8,4 Гц, 1 H), 6,54 (т, *J*=7,2 Гц, 1 H), 7,17-7,28 (м, 1 H), 7,36 (д, *J*=1,6 Гц, 1 H), 7,60 (д, *J*=1,2 Гц, 1 H), 7,81 (дд, *J*=8,0, 1,6 Гц, 1 H), 8,46 (шс, 1 H). МС ЭР+ *m/z* 407 $[M+H]^+$.

[1269] Пример 377: 2-(2-Метоксиэтокси)этил-2-[[(1R)-1-[6-метил-4-оксо-2-(1-пиперидил)хромен-8-ил]этил]амино]бензоат



В смесь 2-[[(1R)-1-[6-метил-4-оксо-2-(1-пиперидил)хромен-8-ил]этил]амино]бензойной кислоты (30 мг, 0,074 ммоль) и K_2CO_3 (20 мг, 0,15 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли 1-(2-бромэтокси)-2-метоксиэтан (20 мг, 0,11 ммоль) в атмосфере N_2 и перемешивали при 20 °C в течение 48 часов. Реакционную смесь фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(2-метоксиэтокси)этил 2-[[(1R)-1-[6-метил-4-оксо-2-(1-пиперидил)хромен-8-ил]этил]амино]бензоата в виде твердого вещества (10 мг, 27%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 1,59-1,60 (м, 9 H), 2,30 (с, 3 H), 3,23 (с, 3 H), 3,44-3,47 (м, 2 H), 2,54-3,55 (м, 4 H), 3,59-3,61 (м, 2 H), 3,75-3,76 (м, 2 H), 4,38-4,39 (м, 2 H), 5,07-5,13 (м, 1 H), 5,52 (с, 1 H), 6,50 (д, *J*=8,4 Гц, 1 H), 6,60 (т, *J*=7,6 Гц, 1 H), 7,29 (т, *J*=8,0 Гц, 1 H), 7,37 (д, *J*=2,0 Гц, 1 H), 7,60 (д, *J*=1,6 Гц, 1 H), 7,84 (дд, *J*=8,0, 1,6 Гц, 1 H), 8,08 (д, *J*=6,4 Гц, 1 H). МС ЭР+ m/z 509 $[M+H]^+$.

[1270] Пример 378: 2-[1-[2-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота



Стадия 1: 2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-8-бром-6-метилхромен-4-он. Смесь 1-пиперазин-1-илэтанона (348 мг, 2,72 ммоль) и DIPEA (585 мг, 4,53 ммоль) в ДХМ (3 мл) по каплям добавляли к раствору 8-бром-2-этилсульфонил-6-метилхромен-4-она (300 мг, 906 мкмоль) в ДХМ (5 мл) при 10 °C в атмосфере N_2 и перемешивали при 20 °C в течение 4 часов. Гасили смесь с помощью HCl (1 М, 2 мл), экстрагировали ДХМ (20 мл x2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (20 мл x2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали на силикагелевой колонке, элюировали смесью

1%-9% MeOH в ДХМ с получением продукта в виде твердого вещества (250 мг, 76%). МС ЭР+ *m/z* 367 $[M+2+H]^+$.

Стадия 2: 8-ацетил-2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-6-метилхромен-4-он. Смесь 2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-8-бром-6-метилхромен-4-она (200 мг, 0,548 ммоль), трибутил(1-этоксивинил)станнана (237 мг, 0,657 ммоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (384 мг, 0,548 ммоль) в диоксане (8 мл) перемешивали при 95 °C в атмосфере N_2 в течение 16 часов. В полученную смесь добавляли HCl (0,5 мл, 2 М) и перемешивали при 50 °C в течение 0,5 часа. После охлаждения до комнатной температуры гасили смесь насыщенным водным раствором KF (10 мл) и перемешивали в течение 0,5 часа, фильтровали, доводили фильтрат до pH = 8 и экстрагировали ДХМ (30 мл x 2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (30 мл x2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали на силикагелевой колонке, элюировали смесью 1%-9% MeOH в ДХМ с получением продукта в виде твердого вещества (180 мг, 92%). МС ЭР+ *m/z* 329 $[M+H]^+$.

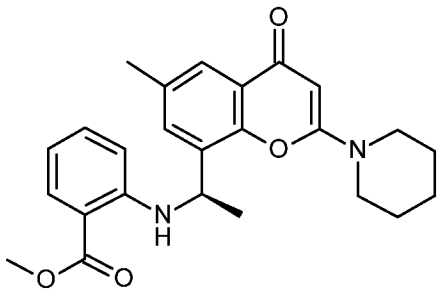
Стадия 3: 2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-8-(1-гидроксиэтил)-6-метилхромен-4-он. В смесь 8-ацетил-2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-6-метилхромен-4-она (180 мг, 0,548 ммоль) в ДХМ (2 мл) и MeOH (2 мл) добавляли $NaBH_4$ (25 мг, 0,66 ммоль) при 0 °C и перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. Доводили смесь до pH = 8 с помощью насыщенного раствора $NaHCO_3$, экстрагировали ДХМ (20 мл x2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (20 мл x2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали на силикагелевой колонке, элюировали смесью 1%-9% MeOH в ДХМ с получением продукта в виде твердого вещества (80 мг, 42%). МС ЭР+ *m/z* 331 $[M+H]^+$.

Стадия 4: 2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-8-(1-бромэтил)-6-метилхромен-4-он. В смесь 2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-8-(1-гидроксиэтил)-6-метилхромен-4-она (80 мг, 0,24 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли PBr_3 (98 мг, 0,36 ммоль) при 0 °C и перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. Доводили смесь до pH = 9 с помощью насыщенного раствора Na_2CO_3, экстрагировали ДХМ (20 мл x 2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (20 мл x2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали на силикагелевой колонке, элюировали смесью 1%-9% MeOH в ДХМ с получением продукта в виде твердого вещества (73 мг, 63%). МС ЭР+ *m/z* 395 $[M+2+H]^+$.

Стадия 5: 2-[1-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота. Смесь 2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-8-(1-бромэтил)-6-

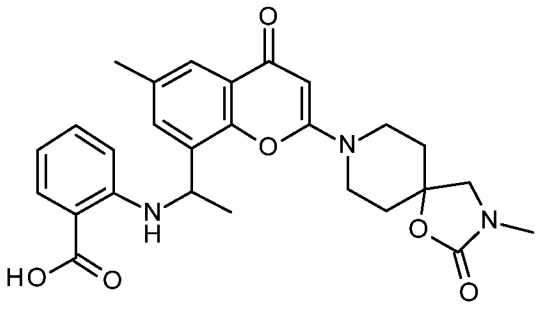
метилхромен-4-она (35 мг, 0,089 ммоль), метил-2-аминобензоата (27 мг, 0,18 ммоль) и KI (19 мг, 0,12 ммоль) в ДХМ/MeOH (4/1, 2,5 мл) перемешивали при 25 °C в течение 48 часов. Концентрировали смесь и очищали на силикагелевой колонке, элюировали смесью 1%-9% MeOH в ДХМ с получением метил-2-[1-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензоата в виде твердого вещества (47 мг, 88%). МС ЭР+ *m/z* 464 $[M+H]^+$. Смесь метил-2-[1-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензоата (50 мг, 0,11 ммоль) и $LiOH.H_2O$ (11 мг, 0,27 ммоль) в EtOH (1 мл) и H_2O (1 мл) перемешивали при 20 °C в течение 24 часов. Концентрировали смесь и очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-[1-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты в виде твердого вещества (6,3 мг, 13%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 1,60 (д, *J*=6,4 Гц, 3 H), 2,05 (с, 3 H), 2,31 (с, 3 H), 3,56-3,62 (м, 8 H), 5,10-5,13 (м, 1 H), 5,56 (с, 1 H), 6,47 (д, *J*=8,4 Гц,1 H), 6,57 (т, *J*=7,6 Гц, 1 H), 7,24-7,28 (м, 1 H), 7,39 (д, *J*=1,6 Гц, 1 H), 7,62 (с, 1 H), 7,82 (дд, *J*=8,0, 1,6 Гц, 1 H), 8,36 (д, *J*=6,0 Гц, 1 H). МС ЭР+ *m/z* 450 $[M+H]^+$.

[1271] Пример 379: Метил-2-[[(1R)-1-[6-метил-4-оксо-2-(1-пиперидил)хромен-8-ил]этил]амино]бензоат



Смесь 2-[[(1R)-1-[6-метил-4-оксо-2-(1-пиперидил)хромен-8-ил]этил]амино]бензойной кислоты (20 мг, 0,049 ммоль), K_2CO_3 (10 мг, 0,074 ммоль) и MeI (11 мг, 0,074 ммоль) в ДМФА (2 мл) перемешивали при 20 °C в течение 2 часов. Фильтровали реакционную смесь. Концентрировали фильтрат и очищали препаративной ВЭЖХ с получением метил-2-[[(1R)-1-[6-метил-4-оксо-2-(1-пиперидил)хромен-8-ил]этил]амино]бензоата в виде твердого вещества (5,4 мг, 26%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 1,58-1,60 (м, 9 H), 2,29 (с, 3 H), 3,53-3,54 (м, 4 H), 3,83 (с, 3 H), 5,07-5,10 (м, 1 H), 5,51 (с, 1 H), 6,50 (д, *J*=8,8 Гц, 1 H), 6,58 (т, *J*=7,2 Гц, 1 H), 7,28 (тд, *J*=8,4, 1,6 Гц, 1 H), 7,36 (д, *J*=2,0 Гц, 1 H), 7,60 (д, *J*=1,6 Гц, 1 H), 7,70 (дд, *J*=7,6, 1,6 Гц, 1 H), 8,15 (д, *J*=6,0 Гц, 1 H). МС ЭР+ m/z 421 $[M+H]^+$.

[1272] Пример 380: 2-[1-[6-Метил-2-(3-метил-2-оксо-1-окса-3,8-диазаспиро[4,5]декан-8-ил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота



Стадия 1: трет-бутил-4-(2-этокси-2-оксо-этил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат. В смесь этилацетата (4,95 г, 56,2 ммоль) в ТГФ (60 мл) по каплям добавляли LiHMDS (55 мл, 1 М в ТГФ) при -65 °С в течение 2 часов, затем перемешивали при -65 °С в течение 30 минут. Затем по каплям добавляли трет-бутил-4-(2-этокси-2-оксо-этил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (10,0 г, 50,2 ммоль) в ТГФ (60 мл) при -65 °С и перемешивали в течение 1 часа, затем перемешивали при 0 °С в течение 14 часов. Гасили смесь насыщенным раствором NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали EtOAc (150 мл x 2). Объединенный экстракт концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 10-25% EtOAc в петролейном эфире с получением продукта в виде маслянистого вещества (8,8 г, 61%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,30 (т, *J* = 7,2 Гц, 3 H), 1,47 (с, 9 H), 1,43-1,55 (м, 2 H), 1,63-1,75 (м, 2 H), 2,48 (с, 2 H), 3,10-3,30 (м, 2 H), 3,62 (шс, 1 H), 3,75-3,86 (м, 2 H), 4,20 (к, *J* = 7,2 Гц, 2 H).

Стадия 2: 2-(1-трет-бутоксикарбонил-4-гидрокси-4-пиперидил)уксусная кислота. Смесь трет-бутил-4-(2-этокси-2-оксо-этил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (8,80 г, 30,6 ммоль) и $LiOH.H_2O$ (1,54 г, 36,7 ммоль) в MeOH (100 мл) и H_2O (50 мл) перемешивали при 25 °С в течение 16 часов. Концентрировали смесь, разбавляли водой (50 мл) и доводили до pH = 7 с помощью HCl (3 М). Промывали смесь ДХМ (100 мл x2). Лиофилизировали водную фазу с получением продукта в виде твердого вещества (7,94 г, содержал LiCl). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 1,15-1,30 (м, 2 H), 1,38 (с, 9 H), 1,35-1,55 (м, 2 H), 1,98 (с, 2 H), 2,95-3,20 (м, 2 H), 3,50-3,70 (м, 2 H), 6,80-8,00 (шс, 1 H).

Стадия 3: трет-бутил-2-оксо-1-окса-3,8-диазаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат. Смесь 2-(1-трет-бутоксикарбонил-4-гидрокси-4-пиперидил)уксусной кислоты (7,94 г, неочищенная) (200 мл), DPPA (9,27 г, 33,7 ммоль) и ТЭА (3,41 г, 33,7 ммоль) в толуоле перемешивали при 120

°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры разбавляли смесь водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (80 мл x2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (100 мл x2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 20-85% EtOAc в петролейном эфире с получением продукта в виде твердого вещества (3,8 г, выход за две стадии: 48%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,48 (с, 9 H), 1,60-1,75 (м, 2 H), 1,90-2,00 (м, 2 H), 3,20-3,38 (м, 4 H), 3,79-3,92 (м, 2 H), 5,23 (шс, 1 H).

Стадия 4: 3-метил-1-окса-3,8-диазаспиро[4,5]декан-2-он. В смесь трет-бутил-2-оксо-1-окса-3,8-диазаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата (3,80 г, 14,8 ммоль) в ДМФА (40 мл) по частям добавляли NaH (890 мг, 22,2 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) при 0 °C и перемешивали в течение 0,5 часа, затем по каплям добавляли CH_3I (3,16 г, 22,2 ммоль) при 0 °C и перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. Гасили смесь насыщенным раствором NH_4Cl (60 мл) и экстрагировали EtOAc (60 мл x3). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (80 мл x3), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-3-метил-2-оксо-1-окса-3,8-диазаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата (3,5 г, 87%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 1,41 (с, 9 H), 1,65-1,78 (м, 4 H), 2,75 (с, 2 H), 3,15-3,30 (м, 2 H), 3,34 (с, 3 H), 3,50-3,59 (м, 2 H). Смесь трет-бутил-3-метил-2-оксо-1-окса-3,8-диазаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата (500 мг, 1,85 ммоль) в муравьиной кислоте (15 мл) перемешивали при 100 °C в течение 1 часа. Концентрировали смесь. Добавляли воду (40 мл) и лиофилизировали с получением продукта в виде твердого вещества (400 мг, соль FA). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 1,68-1,85 (м, 4 H), 2,76 (с, 3 H), 2,85-3,00 (м, 4 H), 3,34 (с, 2 H).

Стадия 5: 8-(8-бром-6-метил-4-оксохромен-2-ил)-3-метил-1-окса-3,8-диазаспиро[4,5]декан-2-он. Смесь 8-бром-2-этилсульфонил-6-метилхромен-4-она (350 мг, 1,06 ммоль), 3-метил-1-окса-3,8-диазаспиро[4,5]декан-2-она (388 мг, 1,80 ммоль, соль FA) и DIPEA (742 мг, 5,74 ммоль) в ДХМ (14 мл) перемешивали при 25 °C в течение 14 часов. Гасили смесь с помощью HCl (1 М, 2 мл), экстрагировали ДХМ (40 мл x2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (40 мл x2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 0-10% MeOH в ДХМ с получением продукта в виде твердого вещества (420 мг, 98%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,83-1,95 (4H, м), 2,38 (3H, с), 2,77 (3H, с), 3,37 (2H, с), 3,40-3,55 (2H, м), 3,80-3,91 (2H, м), 5,63 (1H, с), 7,70 (1H, д, J = 2,0 Гц), 7,80 (1H, д, J = 2,0 Гц). МС ЭР+ *m/z*

407 $[M+H]^+$.

Стадия 6: 8-(8-ацетил-6-метил-4-оксохромен-2-ил)-3-метил-1-окса-3,8-диазаспиро[4,5]декан-2-он. Смесь 8-(8-бром-6-метил-4-оксохромен-2-ил)-3-метил-1-окса-3,8-диазаспиро[4,5]декан-2-она (420 мг, 1,03 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (72 мг, 0,103 ммоль) и трибутил(1-этоксивинил)станнана (447 мг, 1,24 ммоль) в диоксане (10 мл) перемешивали при 95 °C в атмосфере N_2 в течение 16 часов. Добавляли HCl (1 мл, 2 М) и перемешивали при 50 °C в течение 0,5 часа. После охлаждения до комнатной температуры в смесь добавляли насыщенный раствор KF (10 мл), перемешивали в течение 1 часа, экстрагировали EtOAc (10 мл x3). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 0-10% MeOH в ДХМ с получением продукта в виде твердого вещества (350 мг, 92%). МС ЭР+ *m/z* 371 $[M+H]^+$.

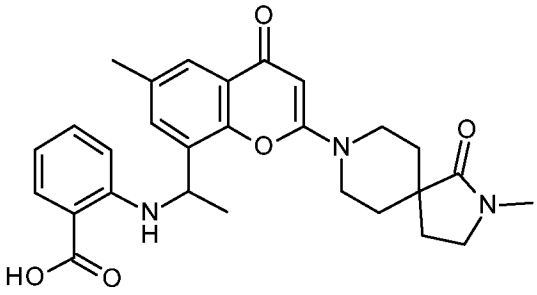
Стадия 7: 8-[8-(1-гидроксиэтил)-6-метил-4-оксохромен-2-ил]-3-метил-1-окса-3,8-диазаспиро[4,5]декан-2-он. В смесь 8-(8-ацетил-6-метил-4-оксохромен-2-ил)-3-метил-1-окса-3,8-диазаспиро[4,5]декан-2-она (100 мг, 0,270 ммоль) в MeOH (5 мл) и ДХМ (5 мл) добавляли $NaBH_4$ (12 мг, 0,32 ммоль) при -10 °C, затем перемешивали при 0 °C в течение 2 часов. Гасили смесь водой (15 мл), экстрагировали ДХМ (15 мл x2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (20 мл x2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде смолистого вещества (100 мг, неочищенный). МС ЭР+ *m/z* 373 $[M+H]^+$.

Стадия 8: 8-[8-(1-бромэтил)-6-метил-4-оксохромен-2-ил]-3-метил-1-окса-3,8-диазаспиро[4,5]декан-2-он. В смесь 8-[8-(1-гидроксиэтил)-6-метил-4-оксохромен-2-ил]-3-метил-1-окса-3,8-диазаспиро[4,5]декан-2-она (100 мг, 0,268 ммоль) в ДХМ (5 мл) по каплям добавляли PBr_3 (109 мг, 0,403 ммоль) при 0 °C, затем перемешивали при 25 °C в течение 2 часов. Доводили смесь до pH = 8 с помощью насыщенного раствора $NaHCO_3$, экстрагировали ДХМ (20 мл x2). Объединенный экстракт концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 0-5% MeOH в ДХМ с получением продукта в виде твердого вещества (75 мг, выход за две стадии: 64%). МС ЭР+ *m/z* 435 $[M+H]^+$.

Стадия 9: 2-[1-[6-метил-2-(3-метил-2-оксо-1-окса-3,8-диазаспиро[4,5]декан-8-ил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота. Смесь 8-[8-(1-бромэтил)-6-метил-4-оксохромен-2-ил]-3-метил-1-окса-3,8-диазаспиро[4,5]декан-2-она (75 мг, 0,17 ммоль), метил-

2-аминобензоата (52 мг, 0,34 ммоль) и KI (31 мг, 0,19 ммоль) в ДХМ (4 мл) и MeOH (1 мл) перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. Гасили смесь водой (15 мл), экстрагировали ДХМ (20 мл x2). Объединенный экстракт концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 0-10% MeOH в ДХМ с получением метил-2-[1-[6-метил-2-(3-метил-2-оксо-1-окса-3,8-диазаспиро[4,5]декан-8-ил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензоата (50 мг, 34%). Смесь метил-2-[1-[6-метил-2-(3-метил-2-оксо-1-окса-3,8-диазаспиро[4,5]декан-8-ил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензоата (30 мг, неочищенный) и $LiOH.H_2O$ (5 мг, 0,1 ммоль) в EtOH (1 мл) и воде (1 мл) перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. Концентрировали смесь и доводили до pH = 5 с помощью HCl (1 M), и фильтровали. Осадок на фильтре очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-[1-[6-метил-2-(3-метил-2-оксо-1-окса-3,8-диазаспиро[4,5]декан-8-ил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты в виде твердого вещества (7,0 мг, 24%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,59 (д, J = 6,8 Гц, 3 H), 1,81-1,98 (м, 4 H), 2,33 (с, 3 H), 2,77 (с, 3 H), 3,36 (с, 2 H), 3,40-3,55 (м, 2 H), 3,80-3,91 (м, 2 H), 5,00-5,13 (м, 1 H), 5,62 (с, 1 H), 6,47 (д, J = 8,8 Гц, 1 H), 6,56 (т, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,23 (т, J = 7,2 Гц, 1 H), 7,39 (д, J = 2,0 Гц, 1 H), 7,62 (д, J = 2,0 Гц, 1 H), 7,81 (дд, J = 8,0, 1,6 Гц, 1 H), 8,37 (шс, 1 H), 12,78 (шс, 1 H). МС ЭР+ m/z 492 $[M+H]^+$.

[1273] Пример 381: 2-[1-[6-Метил-2-(2-метил-1-оксо-2,8-диазаспиро[4,5]декан-8-ил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота



Стадия 1: 2-метил-2,8-диазаспиро[4,5]декан-1-он. В смесь трет-бутил-1-оксо-2,8-диазаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата (1,50 г, 5,90 ммоль) в ДМФА (20 мл) по частям добавляли NaH (354 мг, 8,85 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) при 0 °C и перемешивали в течение 0,5 часа, затем по каплям добавляли CH_3I (1,26 г, 8,85 ммоль) при 0 °C, затем перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. Гасили смесь насыщенным раствором NH_4Cl (40 мл) и экстрагировали ДХМ (40 мл x 6). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (100 мл x 3), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-2-метил-1-оксо-2,8-диазаспиро[4,5]декан-8-

карбоксилата в виде маслянистого вещества (1,58 г, неочищенный). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 1,20-1,40 (м, 2 H), 1,40 (с, 9 H), 1,45-1,60 (м, 2 H), 1,80-1,95 (м, 2 H), 2,72 (с, 3 H), 2,75-2,90 (м, 2 H), 3,25-3,33 (м, 2 H), 3,74-3,90 (м, 2 H). В смесь трет-бутил-2-метил-1-оксо-2,8-диазаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата (500 мг, неочищенный) добавляли муравьиную кислоту (3 мл) и перемешивали при 100 °C в течение 1 часа. Концентрировали смесь и разбавляли смесью ДХМ/MeOH (10/1, 30 мл), затем доводили до pH = 8 с помощью твердого $NaHCO_3$. Фильтровали полученную смесь. Концентрировали фильтрат с получением продукта в виде бледно-желтого маслянистого вещества (520 мг, неочищенный).

Стадия 2: 8-(8-бром-6-метил-4-оксохромен-2-ил)-2-метил-2,8-диазаспиро[4,5]декан-1-он. Смесь 8-бром-2-этилсульфонил-6-метилхромен-4-она (200 мг, 0,604 ммоль), 2-метил-2,8-диазаспиро[4,5]декан-1-она (259 мг, неочищенный), DIPEA (390 мг, 3,02 ммоль) в ДХМ (12 мл) перемешивали при 25 °C в течение 14 часов. Полученную смесь и еще одну партию (100 мг) разбавляли водой (25 мл), экстрагировали ДХМ (25 мл x2). Объединенный экстракт концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 0-10% MeOH в ДХМ с получением продукта в виде смолистого вещества (300 мг, 82%). МС ЭР+ *m/z* 405 $[M+H]^+$.

Стадия 3: 8-(8-ацетил-6-метил-4-оксохромен-2-ил)-2-метил-2,8-диазаспиро[4,5]декан-1-он. Смесь 8-(8-бром-6-метил-4-оксохромен-2-ил)-2-метил-2,8-диазаспиро[4,5]декан-1-она (300 мг, неочищенный), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (52 мг, 0,074 ммоль) и трибутил(1-этоксивинил)станнана (321 мг, 0,889 ммоль) в диоксане (10 мл) перемешивали при 95 °C в атмосфере N_2 в течение 16 часов. Добавляли HCl (1 мл, 2 M) и перемешивали при 50 °C в течение 0,5 часа. После охлаждения до комнатной температуры в полученную смесь добавляли насыщенный раствор KF (10 мл), перемешивали в течение 1 часа, экстрагировали EtOAc (10 мл x3), объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 0-10% MeOH в ДХМ с получением продукта в виде твердого вещества (265 мг, 97%). МС ЭР+ *m/z* 369 $[M+H]^+$.

Стадия 4: 8-[8-(1-гидроксиэтил)-6-метил-4-оксохромен-2-ил]-2-метил-2,8-диазаспиро[4,5]декан-1-он. В смесь 8-(8-ацетил-6-метил-4-оксохромен-2-ил)-2-метил-2,8-диазаспиро[4,5]декан-1-она (150 мг, 0,407 ммоль) в ДХМ (5 мл) и MeOH (5 мл) по частям добавляли $NaBH_4$ (18 мг, 0,49 ммоль) при -10 °C, затем перемешивали при 0 °C в течение 2

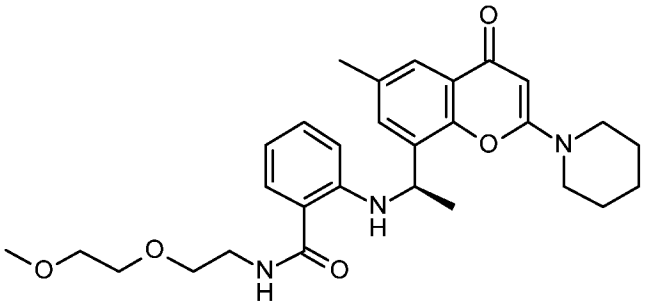
часов. Гасили смесь водой (15 мл), экстрагировали ДХМ (20 мл x2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (20 мл x2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 0-10% MeOH в ДХМ с получением продукта в виде твердого вещества (110 мг, 73%). МС ЭР+ *m/z* 371 $[M+H]^+$.

Стадия 5: 8-[8-(1-бромэтил)-6-метил-4-оксохромен-2-ил]-2-метил-2,8-диазаспиро[4,5]декан-1-он. В смесь 8-[8-(1-гидроксиэтил)-6-метил-4-оксохромен-2-ил]-2-метил-2,8-диазаспиро[4,5]декан-1-она (110 мг, 0,297 ммоль) в ДХМ (8 мл) добавляли PBr_3 (127 мг, 0,468 ммоль) при 0 °C, затем перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. Доводили смесь до pH = 8 с помощью насыщенного раствора $NaHCO_3$, экстрагировали ДХМ (20 мл x2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (20 мл x2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 0-7% MeOH в ДХМ с получением продукта в виде смолистого вещества (100 мг, 78%). МС ЭР+ *m/z* 433 $[M+H]^+$.

Стадия 6: 2-[1-[6-метил-2-(2-метил-1-оксо-2,8-диазаспиро[4,5]декан-8-ил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота. Смесь 8-[8-(1-бромэтил)-6-метил-4-оксохромен-2-ил]-2-метил-2,8-диазаспиро[4,5]декан-1-она (100 мг, 0,231 ммоль), метил-2-аминобензоата (70 мг, 0,46 ммоль) и KI (57 мг, 0,35 ммоль) в ДХМ (4 мл) и MeOH (0,5 мл) перемешивали при 25 °C в течение 4 часов. Разбавляли смесь водой (15 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (20 мл x2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 0-10% MeOH в ДХМ с получением метил-2-[1-[6-метил-2-(2-метил-1-оксо-2,8-диазаспиро[4,5]декан-8-ил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензоата в виде желтого смолистого вещества (30 мг, 17%). Смесь метил-2-[1-[6-метил-2-(2-метил-1-оксо-2,8-диазаспиро[4,5]декан-8-ил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензоата (30 мг, неочищенный) и $LiOH.H_2O$ (8 мг, 0,2 ммоль) в ТГФ (0,5 мл), EtOH (0,5 мл) и воде (0,5 мл) перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. Разбавляли смесь водой (10 мл) и промывали EtOAc (15 мл x2). Водную фазу лиофилизировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-[1-[6-метил-2-(2-метил-1-оксо-2,8-диазаспиро[4,5]декан-8-ил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты в виде твердого вещества (2,1 мг, выход: 7%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,40-1,52 (м, 2 H), 1,58 (д, J = 6,8 Гц, 3 H), 1,70-1,82 (м, 2 H), 1,99 (т, J = 6,8 Гц, 2 H), 2,31 (с, 3 H), 2,74 (с, 3 H), 3,20-3,40 (м, 4 H), 3,90-4,11 (м, 2 H), 5,00-5,11 (м, 1 H),

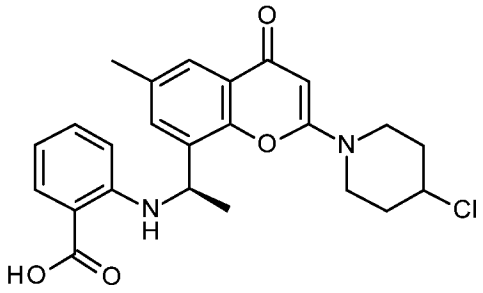
5,58 (с, 1 Н), 6,46 (д, *J* = 8,4 Гц, 1 Н), 6,55 (т, *J* = 7,6 Гц, 1 Н), 7,24 (т, *J* = 7,2 Гц, 1 Н), 7,37 (д, *J* = 2,0 Гц, 1 Н), 7,61 (д, *J* = 2,0 Гц, 1 Н), 7,82 (д, *J* = 7,6 Гц, 1 Н), 8,40 (шс, 1 Н), 12,50 (шс, 1 Н). МС ЭР+ *m/z* 490 $[M+H]^+$.

[1274] Пример 382: N-[2-(2-Метоксиэтокси)этил]-2-[[(1R)-1-[6-метил-4-оксо-2-(1-пиперидил)хромен-8-ил]этил]амино]бензамид



Смесь 2-[[(1R)-1-[6-метил-4-оксо-2-(1-пиперидил)хромен-8-ил]этил]амино]бензойной кислоты (30 мг, 0,074 ммоль), 2-(2-метоксиэтокси)этанамина (13 мг, 0,11 ммоль) и EDCI (28 мг, 0,15 ммоль) в пиридине (1 мл) перемешивали при 25 °С в течение 4 часов. Концентрировали реакционную смесь для удаления большей части пиридина и очищали препаративной ВЭЖХ с получением N-[2-(2-метоксиэтокси)этил]-2-[[(1R)-1-[6-метил-4-оксо-2-(1-пиперидил)хромен-8-ил]этил]амино]бензамида в виде твердого вещества (3,6 мг, 9,4%). ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 1,53 (д, *J*=6,8 Гц, 3 Н), 1,61 (с, 6 Н), 2,28 (с, 3 Н), 3,23 (с, 3 Н), 2,43-3,46 (м, 4 Н), 3,52-3,55 (м, 8 Н), 4,99 (т, *J*=6,4 Гц, 1 Н), 5,50 (с, 1 Н), 6,39 (д, *J*=8,4 Гц, 1 Н), 6,54 (т, *J*=7,6 Гц, 1 Н), 7,14 (т, *J*=7,2 Гц, 1 Н), 7,35 (д, *J*=1,6 Гц, 1 Н), 7,55-7,57 (м, 2 Н), 8,42 (д, *J*=6,4 Гц, 2 Н). МС ЭР+ m/z 508 $[M+H]^+$.

[1275] Пример 383: 2-[[(1R)-1-[2-(4-хлор-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота



Стадия 1: 1-(3-бром-2-гидрокси-5-метилфенил)-3-(4-хлорпиперидин-1-ил)пропан-1,3-дион. Смесь 4-хлорпиперидина (1 г, 6 ммоль, HCl), ТЭА (972 мг, 9,61 ммоль) в ДХМ (10 мл) по

каплям добавляли к раствору трифосгена (950 мг, 3,20 ммоль) в ДХМ (10 мл) при -10 °С и перемешивали при -10 °С в течение 1 часа, затем перемешивали при 0 °С еще 3 часа. Концентрировали смесь, добавляли EtOAc (20 мл) и перемешивали в течение 30 минут, затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали EtOAc (10 мл x2). Концентрировали фильтрат и очищали хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 0%-25% EtOAc в петролейном эфире с получением 1-(3-бром-2-гидрокси-5-метилфенил)-3-(4-хлорпиперидин-1-ил)пропан-1,3-диона (1,07 г, 81%) в виде твердого вещества. В смесь 1-(3-бром-2-гидрокси-5-метилфенил)этанона (1,12 г, 4,90 ммоль) в ТГФ (10 мл) по каплям добавляли LiHMDS (1 М, 17,14 мл) при -65 °С, перемешивали при 0 °С в течение 2 часов. В полученную смесь по каплям добавляли смесь 4-хлорпиперидин-1-карбонилхлорида (1,07 г, 5,88 ммоль) в ТГФ (5 мл). Перемешивали смесь при 25 °С еще 14 часов, гасили, добавляя по каплям насыщенный раствор NH_4Cl (40 мл), затем доводили до pH = 7 с помощью HCl (2 М), экстрагировали EtOAc (20 мл x2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (30 мл x2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 16%-75% EtOAc в петролейном эфире с получением продукта (1,44 г, 75%) в виде маслянистого вещества. МС ЭР+ *m/z* 374 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 8-бром-2-(4-хлор-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-он. Смесь 1-(3-бром-2-гидрокси-5-метилфенил)-3-(4-хлорпиперидин-1-ил)пропан-1,3-диона (800 мг, 2,41 ммоль) и Tf_2O (2,41 г, 8,54 ммоль) в ДХЭ (20 мл) перемешивали при 50 °С в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры концентрировали смесь, разбавляли ДХМ (20 мл), доводили до pH = 7 насыщенным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ (30 мл x2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (30 мл x2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 0%-33% EtOAc в петролейном эфире с получением продукта (435 мг, 57%) в виде твердого вещества. МС ЭР+ *m/z* 358 $[M+2+H]^+$.

Стадия 3: 8-ацетил-2-(4-хлор-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-он. Смесь 8-бром-2-(4-хлор-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-она (380 мг, 1,07 ммоль), трибутил(1-этоксивинил)станнана (770 мг, 2,13 ммоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (74,8 мг, 0,107 ммоль) в диоксане (10 мл) перемешивали при 95 °С в атмосфере N_2 в течение 16 часов. В полученную смесь добавляли HCl (0,5 мл, 2 М) и перемешивали при 50 °С в течение 0,5 часа. После охлаждения до комнатной температуры в смесь добавляли насыщенный раствор KF (30 мл), перемешивали в течение 1 часа, экстрагировали EtOAc (30 мл x3). Объединенный экстракт промывали насыщенным

солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 66%-100% EtOAc в петролейном эфире с получением продукта (300 мг, 85%) в виде твердого вещества. МС ЭР+ *m/z* 320 $[M+H]^+$.

Стадия 4: (R,E)-N-(1-(2-(4-хлорпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид. Смесь 8-ацетил-2-(4-хлор-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-она (305 мг, 887 мкмоль), 2-метилпропан-2-сульфинамида (537 мг, 4,44 ммоль) и тетраизопропоксититана (2,02 г, 7,10 ммоль) в ТГФ (8 мл) перемешивали при 80 °C в течение 32 часов. После охлаждения до комнатной температуры гасили смесь насыщенным солевым раствором (20 мл) и перемешивали в течение 0,5 часа, затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали EtOAc (20 мл x3). Экстрагировали водную фазу EtOAc (30 мл x2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (40 мл x2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде смолистого вещества (375 мг, 100%). МС ЭР+ *m/z* 423 $[M+H]^+$.

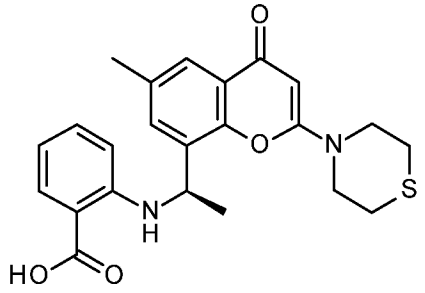
Стадия 5: N-[(1R)-1-[2-(4-хлор-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид. В смесь (R,E)-N-(1-(2-(4-хлорпиперидин-1-ил)-6-метил-4-оксо-4H-хромен-8-ил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (375 мг, 0,887 ммоль) в MeOH (8 мл) и ДХМ (8 мл) добавляли $NaBH_3CN$ (445 мг, 7,09 ммоль) и AcOH (213 мг, 3,55 ммоль) при 0 °C, затем перемешивали при 25 °C в течение 14 часов. Доводили смесь до pH = 8 с помощью насыщенного раствора $NaHCO_3$, затем экстрагировали ДХМ (25 мл x2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (30 мл x2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ с получением продукта в виде маслянистого вещества (250 мг, 64%). МС ЭР+ *m/z* 425 $[M+H]^+$.

Стадия 6: 8-[(1S)-1-аминоэтил]-2-(4-хлор-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-он. Смесь N-[(1R)-1-[2-(4-хлор-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (250 мг, 588 мкмоль) и HCl/диоксан (0,50 мл, 4 M) в диоксане (2 мл) перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. Концентрировали смесь, разбавляли смесью ДХМ/MeOH (1/1, 15 мл), добавляли избыток твердого $NaHCO_3$ и перемешивали в течение 1 часа с получением грязновато-белой суспензии. Фильтровали полученную смесь, промывали осадок на фильтре ДХМ (10 мл x2). Концентрировали фильтрат и очищали хроматографией на силикагеле,

элюировали смесью 1%-10% MeOH в ДХМ с получением продукта (150 мг, 72%) в виде маслянистого вещества. МС ЭР+ *m/z* 321 $[M+H]^+$.

Стадия 7: 2-[[(1R)-1-[2-(4-хлор-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота. Смесь 8-[(1R)-1-аминоэтил]-2-(4-хлор-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-она (125 мг, 0,389 ммоль), 2-иодбензойной кислоты (289 мг, 1,17 ммоль) и 2-(метиламино)уксусной кислоты (6,94 мг, 0,0779 ммоль), K_2CO_3 (134 мг, 0,974 ммоль) и CuI (14,8 мг, 0,0779 ммоль) в ДМСО (1 мл) перемешивали при 95 °C в атмосфере N_2 в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры фильтровали полученную смесь, промывали осадок на фильтре ДХМ (10 мл x2). Разбавляли фильтрат водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (30 мл x2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (30 мл x2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ с получением 2-[[(1R)-1-[2-(4-хлор-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойной кислоты в виде твердого вещества (18 мг, 10%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ м.д. 1,59 (д, *J*=6,4 Гц, 3 H), 1,79 - 1,88 (м, 2 H), 2,08 - 2,20 (м, 2 H), 2,31 - 2,34 (м, 3 H), 3,45-3,53 (м, 2 H), 3,80 (с, 2 H), 4,48 - 4,53 (м, 1 H), 5,06 - 5,12 (м, 1 H), 5,61 (с, 1 H), 6,48 (д, *J*=8,8 Гц, 1 H), 6,57 (т, *J*=7,6 Гц, 1 H), 7,26 (т, *J*=7,2 Гц, 1 H), 7,39 (д, *J*=2,0 Гц, 1 H), 7,62 (д, *J*=1,2 Гц, 1 H), 7,82 (дд, *J*=7,6, 1,2 Гц, 1 H), 8,34 (д, *J*=5,2 Гц, 1 H), 12,78 (с, 1 H). МС ЭР+ *m/z* 441 $[M+H]^+$.

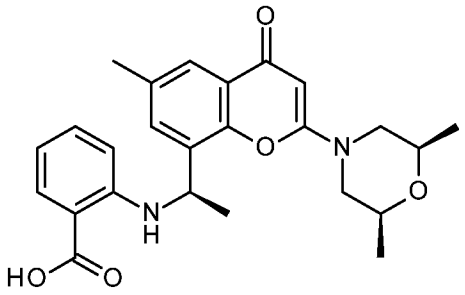
[1276] Пример 384: 2-[[(1R)-1-(6-Метил-4-оксо-2-тиоморфолинохромен-8-ил)этил]амино]бензойная кислота



Смесь 8-[(1R)-1-аминоэтил]-6-метил-2-тиоморфолинохромен-4-она (100 мг, 0,329 ммоль), 2-иодбензойной кислоты (163 мг, 0,657 ммоль), CuI (6 мг, 0,03 ммоль), K_2CO_3 (91 мг, 0,66 ммоль) и 2-(метиламино)уксусной кислоты (6 мг, 0,07 ммоль) в ДМСО (1,5 мл) перемешивали при 45 °C в атмосфере O_2 в течение 168 часов. После охлаждения до комнатной температуры разбавляли смесь водой (15 мл) и доводили до pH = 5 с помощью

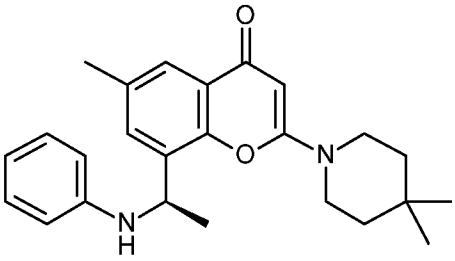
HCl (2 М). Экстрагировали смесь ДХМ (20 мл x3), концентрировали объединенный экстракт и очищали препаративной ВЭЖХ, СЖХ с получением 2-[[(1R)-1-(6-метил-4-оксо-2-тиоморфолинохромен-8-ил)этил]амино]бензойной кислоты в виде твердого вещества (7,32 мг, 8%, э.и. > 99%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,57 (д, *J* = 6,8 Гц, 3 H), 2,30 (с, 3 H), 2,59-2,70 (м, 4 H), 3,81-3,92 (м, 4 H), 4,95-5,12 (м, 1 H), 5,58 (с, 1 H), 6,45 (д, *J* = 8,4 Гц, 1 H), 6,54 (т, *J* = 7,6 Гц, 1 H), 7,23 (тд, *J* = 8,8, 1,6 Гц, 1 H), 7,37 (д, *J* = 2,0 Гц, 1 H), 7,61 (д, *J* = 1,6 Гц, 1 H), 7,81 (дд, *J* = 8,4, 1,2 Гц, 1 H), 8,35-8,55 (м, 1 H). МС ЭР+ *m/z* 425 $[M+H]^+$.

[1277] Пример 385: 2-[[(1R)-1-[2-[(2S,6R)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота



Смесь 8-[(1R)-1-аминоэтил]-2-[(2S,6R)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-6-метилхромен-4-она (200 мг, 0,632 ммоль), 2-иодбензойной кислоты (282 мг, 1,14 ммоль), CuI (12 мг, 0,06 ммоль), K_2CO_3 (175 мг, 1,26 ммоль) и 2-(метиламино)уксусной кислоты (11 мг, 0,13 ммоль) в ДМСО (1,5 мл) перемешивали при 45 °C в атмосфере N_2 в течение 136 часов. Полученную смесь и еще одну партию (200 мг) разбавляли водой (30 мл), доводили до pH = 9 с помощью NaOH (1 М). Промывали смесь ДХМ (20 мл). Водную фазу доводили до pH = 5 с помощью HCl (2 М) и экстрагировали ДХМ (20 мл x3), объединенный экстракт концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ, СЖХ с получением 2-[[(1R)-1-[2-[(2S,6R)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойной кислоты в виде твердого вещества (43,81 мг, э.и. > 99%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,00-1,20 (м, 6 H), 1,58 (д, *J* = 6,4 Гц, 3 H), 2,31 (с, 3 H), 2,52-2,71 (м, 2 H), 3,55-3,70 (м, 2 H), 3,89-4,01 (м, 2 H), 5,05-5,15 (м, 1 H), 5,58 (с, 1 H), 6,48 (д, *J* = 8,4 Гц, 1 H), 6,56 (тд, *J* = 8,0, 0,8 Гц, 1 H), 7,26 (тд, *J* = 8,8, 1,2 Гц, 1 H), 7,39 (д, *J* = 2,0 Гц, 1 H), 7,62 (д, *J* = 1,6 Гц, 1 H), 7,82 (дд, *J* = 8,0, 1,6 Гц, 1 H), 8,34 (д, *J* = 6,4 Гц, 1 H), 12,76 (шс, 1 H). МС ЭР+ *m/z* 437 $[M+H]^+$.

[1278] Пример 386: 8-[(1R)-1-Анилиноэтил]-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-он



Стадия 1: 1-(3-бром-2-гидрокси-5-метилфенил)-3-(4,4-диметил-1-пиперидил)пропан-1,3-дион. В раствор трифосгена (2,08 г, 7,02 ммоль) в ДХМ (30 мл) по каплям добавляли раствор ТЭА (3,55 г, 35,1 ммоль) и 4,4-диметилпиперидина (2,10 г, 14,0 ммоль, соль HCl) в ДХМ (10 мл) при -10 °C и перемешивали в течение 1 часа, затем перемешивали при 0 °C еще 3 часа. Концентрировали смесь, добавляли EtOAc (50 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали EtOAc (10 мл x3). Концентрировали фильтрат и очищали хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 0-5% EtOAc в петролейном эфире с получением 4,4-диметилпиперидин-1-карбонилхлорида в виде маслянистого вещества (1,20 г, 49%). В смесь 1-(3-бром-2-гидрокси-5-метилфенил)этанона (2,00 г, 8,73 ммоль) в ТГФ (25 мл) по каплям добавляли LiHMDS (29,7 мл, 1 М в ТГФ) при -65 °C и перемешивали при 0 °C в течение 2 часов. Затем охлаждали до -65 °C и по каплям добавляли раствор 4,4-диметилпиперидин-1-карбонилхлорида (2,20 г, 12,5 ммоль) в ТГФ (5 мл) и перемешивали при 25 °C еще 14 часов. Гасили смесь водой (15 мл), доводили до pH = 7 с помощью HCl (2 М), экстрагировали EtOAc (30 мл x2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (30 мл x2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 10%-50% EtOAc в петролейном эфире с получением продукта в виде коричневого твердого вещества (2,60 г, 81%). МС ЭР+ *m/z* 368 $[M+H]^+$

Стадия 2: 8-бром-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-он. Смесь 1-(3-бром-2-гидрокси-5-метилфенил)-3-(4,4-диметил-1-пиперидил)пропан-1,3-диона (2,60 г, 7,06 ммоль) и Tf_2O (7,97 г, 28,2 ммоль) в ДХЭ (30 мл) перемешивали при 50 °C в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры гасили смесь MeOH (20 мл), доводили до pH= 7 насыщенным раствором $NaHCO_3$, экстрагировали EtOAc (30 мл x2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (30 мл x2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 0-70% EtOAc в петролейном эфире с получением продукта в виде

твердого вещества (1,83 г, 74%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,04 (с, 6 H), 1,49-1,54 (м, 4 H), 2,40 (с, 3 H), 3,56-3,60 (м, 4 H), 5,52 (с, 1 H), 7,56 (д, J = 2,0 Гц, 1 H), 7,88 (д, J = 1,2 Гц, 1 H)

Стадия 3: 8-ацетил-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-он. Смесь 8-бром-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-она (800 мг, 2,28 ммоль), трибутил(1-этоксивинил)станнана (990 мг, 2,74 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (167 мг, 0,228 ммоль) в диоксане (8 мл) перемешивали при 95 °C в атмосфере N_2 в течение 14 часов. В полученную смесь добавляли HCl (1 мл) и перемешивали при 50 °C в течение 0,5 часа. После охлаждения до комнатной температуры в смесь добавляли насыщенный раствор KF (100 мл), перемешивали в течение 1 часа, экстрагировали EtOAc (100 мл x3). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 0-10% MeOH в ДХМ с получением продукта в виде твердого вещества (450 мг, 63%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 1,04 (с, 6 H), 1,49-1,53 (м, 4 H), 2,46 (с, 3 H), 2,68 (с, 3 H), 3,56-3,60 (м, 4 H), 5,55 (с, 1 H), 7,74 (д, J = 2,0 Гц, 1 H), 8,16 (д, J = 1,6 Гц, 1 H). МС ЭР+ m/z 314 $[M+H]^+$.

Стадия 4: (NE)-N-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамид. Смесь 8-ацетил-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-она (450 мг, 1,44 ммоль), (R)-2-трет-бутил-2-сульфинамида (348 мг, 2,87 ммоль), изопропоксида титана (IV) (2,04 г, 7,18 ммоль) в ТГФ (20 мл) перемешивали при 70 °C в течение 32 часов. После охлаждения до комнатной температуры гасили смесь насыщенным солевым раствором (20 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали EtOAc (20 мл x3). Экстрагировали водную фазу EtOAc (30 мл x2), объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (40 мл x 2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде смолистого вещества (590 мг, неочищенный).

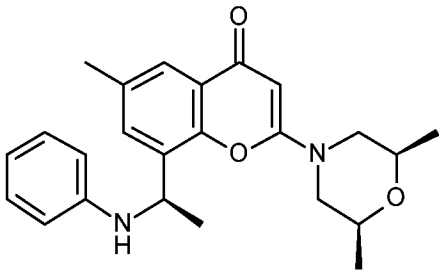
Стадия 5: N-[(1R)-1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид. $NaBH_3CN$ (267 мг, 4,25 ммоль) и AcOH (680 мг, 11,3 ммоль) добавляли в раствор (NE)-N-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамида (590 мг, неочищенный) в ДХМ (10 мл) и MeOH (10 мл) при 0 °C, затем перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. Доводили смесь до pH = 8 насыщенным раствором $NaHCO_3$, экстрагировали ДХМ (25 мл x2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (30 мл x 2), сушили над безводным

Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде смолистого вещества (590 мг, неочищенный).

Стадия 6: 8-[(1R)-1-аминоэтил]-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-он. В смесь N-[(1R)-1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (590 мг, 1,41 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляли HCl/EtOAc (1 мл, 4 М) и перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. Концентрировали смесь, затем разбавляли ДХМ/MeOH (1/1, 15 мл), добавляли избыток твердого $NaHCO_3$ и фильтровали. Осадок на фильтре промывали ДХМ (10 мл x2). Концентрировали фильтрат и очищали хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 0-10% MeOH в EtOAc (5% ТЭА) с получением продукта в виде твердого вещества (400 мг, выход за три стадии: 86%). МС ЭР+ *m/z* 315 $[M+H]^+$.

Стадия 7: 8-[(1R)-1-анилиноэтил]-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-он. Смесь 8-[(1R)-1-аминоэтил]-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-она (400 мг, 1,27 ммоль), фенилбороновой кислоты (388 мг, 3,18 ммоль), $Cu(OAc)_2$ (254 мг, 1,40 ммоль), молекулярных сит 4А (100 мг) и пиридина (253 мг, 3,20 ммоль) в ДХЭ (20 мл) перемешивали при 35 °C в атмосфере O_2 (15 фунт/кв.дюйм (345 кПа)) в течение 16 часов. Фильтровали полученную смесь, промывали осадок на фильтре ДХМ (10 мл x2). Промывали фильтрат насыщенным солевым раствором (30 мл x2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 30%-100% EtOAc в петролейном эфире, затем 0-10% MeOH в ДХМ с получением неочищенного продукта. Растирали неочищенный продукт с CH_3CN (10 мл) с получением продукта (230 мг, 44%, э.и.: 79,2%). Затем дополнительно очищали методом СЖХ с получением 8-[(1R)-1-анилиноэтил]-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-она в виде твердого вещества (134,88 мг, э.и. >99%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*) δ 0,99 (с, 6 H), 1,39-1,45 (м, 4 H), 1,49 (д, *J* = 6,8 Гц, 3 H), 2,29 (с, 3 H), 3,51-3,60 (м, 4 H), 4,85-4,95 (м, 1 H), 5,52 (с, 1 H), 6,26 (шс, 1 H), 6,45-6,52 (м, 3 H), 6,96-7,04 (м, 2 H), 7,42 (д, *J* = 2,0 Гц, 1 H), 7,56 (д, *J* = 1,2 Гц, 1 H). МС ЭР+ *m/z* 391 $[M+H]^+$.

[1279] Пример 387: (8-[(1R)-1-Анилиноэтил]-2-[(2S,6R)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-6-метилхромен-4-он



Стадия 1: 1-(3-бром-2-гидрокси-5-метилфенил)-3-[(2S,6R)-2,6-диметилморфолин-4-ил]пропан-1,3-дион. Раствор (2S,6R)-2,6-диметилморфолина (1,80 г, 15,6 ммоль), ТЭА (2,37 г, 23,4 ммоль) в ДХМ (10 мл) по каплям добавляли в раствор трифосгена (2,32 г, 7,81 ммоль) в ДХМ (15 мл) при -10 °С и перемешивали при -10 °С в течение 1 часа, затем перемешивали при 0 °С еще 3 часа. Концентрировали смесь, добавляли EtOAc (20 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали EtOAc (10 мл x2). Концентрировали фильтрат и очищали хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 0-5% EtOAc в петролейном эфире с получением (2S,6R)-2,6-диметилморфолин-4-карбонилхлорида в виде маслянистого вещества (1,80 г, 65%). В смесь 1-(3-бром-2-гидрокси-5-метилфенил)этанона (1,90 г, 8,29 ммоль) в ТГФ (25 мл) по каплям добавляли LiHMDS (29 мл, 1 М в ТГФ) при -65 °С, затем нагревали до 0 °С и перемешивали в течение 1 часа. Затем охлаждали до -65 °С и по каплям добавляли раствор (2S,6R)-2,6-диметилморфолин-4-карбонилхлорида (1,77 г, 9,95 ммоль) в ТГФ (5 мл), затем медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали еще 5 часов. Гасили смесь насыщенным раствором NH_4Cl (30 мл), доводили до pH =7 с помощью HCl (2 М), экстрагировали EtOAc (40 мл x2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (50 мл x2), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Растирали остаток с PE/EtOAc (8/1, 50 мл) с получением продукта в виде твердого вещества (2,1 г). Дополнительно очищали фильтрат хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 25%-70% EtOAc в петролейном эфире с получением продукта (430 мг). Суммарно (2,53 г, 82%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*) δ 1,06-1,12 (м, 6 H), 2,25-2,36 (м, 4 H), 2,65-2,76 (м, 1 H), 2,40-2,49 (м, 1 H), 3,50-3,61 (м, 1 H), 3,72-3,77 (м, 1 H), 4,19-4,26 (м, 1 H), 4,34 (с, 2 H), 7,73-7,78 (м, 2 H), 12,22 (шс, 1 H).

Стадия 2: 8-бром-2-[(2S,6R)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-6-метилхромен-4-он. Смесь 1-(3-бром-2-гидрокси-5-метилфенил)-3-[(2S,6R)-2,6-диметилморфолин-4-ил]пропан-1,3-диона (2,53 г, 6,83 ммоль) и Tf_2O (7,71 г, 27,3 ммоль) в ДХЭ (30 мл) перемешивали при 50 °С в течение 14 часов. После охлаждения до комнатной температуры концентрировали смесь и

гасили MeOH (20 мл), доводили до pH = 7 насыщенным раствором $NaHCO_3$. Экстрагировали смесь ДХМ (40 мл x2), промывали насыщенным солевым раствором (40 мл x2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Растирали остаток с PE/EtOAc (50 мл, 5/1) с получением продукта в виде твердого вещества (1,70 г, 71%).

Стадия 3: 8-ацетил-2-[(2S,6R)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-6-метилхромен-4-он. Смесь 8-бром-2-[(2S,6R)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-6-метилхромен-4-она (1,00 г, 2,84 ммоль), трибутил(1-этоксивинил)станнана (1,29 г, 3,58 ммоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (199 мг, 0,284 ммоль) в диоксане (20 мл) перемешивали при 95 °C в атмосфере N_2 в течение 16 часов. В полученную смесь добавляли HCl (1 мл, 2 M) и перемешивали при 50 °C в течение 0,5 часа. После охлаждения до комнатной температуры разбавляли смесь насыщенным раствором KF (20 мл), перемешивали в течение 1 часа и экстрагировали EtOAc (40 мл x2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (40 мл x2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Растирали остаток с PE/EtOAc (8/1, 40 мл) с получением продукта в виде твердого вещества (850 мг, 95%). МС ЭР+ *m/z* 316 $[M+H]^+$

Стадия 4: (NE)-N-[1-[2-[(2S,6R)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамид. Смесь 8-ацетил-2-[(2S,6R)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-6-метилхромен-4-она (500 мг, 1,59 ммоль), (R)-2-трет-бутил-2-сульфинамида (384 мг, 3,17 ммоль), $Ti(i\text{-}PrO)_4$ (1,80 г, 6,34 ммоль) в ТГФ (20 мл) перемешивали при 70 °C в атмосфере N_2 в течение 32 часов. После охлаждения до комнатной температуры гасили смесь насыщенным солевым раствором (30 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали EtOAc (20 мл x3). Экстрагировали водную фазу EtOAc (30 мл x2), объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (30 мл x2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде смолистого вещества (660 мг, неочищенный).

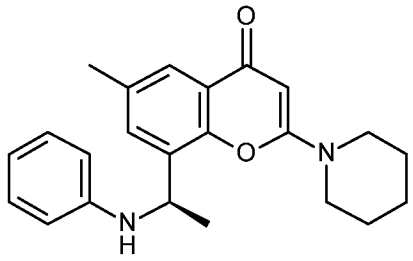
Стадия 5: N-[(1R)-1-[2-[(2S,6R)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид. В смесь (NE)-N-[1-[2-[(2S,6R)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамида (660 мг, неочищенный) в ДХМ (10 мл) и MeOH (10 мл) добавляли AcOH (840 мг, 14,0 ммоль) и $NaBH_3CN$ (297 мг, 4,73 ммоль) при 0 °C, затем перемешивали при 20 °C в течение 16 часов. Доводили смесь до pH = 8 насыщенным раствором $NaHCO_3$, затем экстрагировали ДХМ (30 мл x2), промывали насыщенным солевым раствором (40 мл x 2),

сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали с получением продукта в виде смолистого вещества (660 мг, неочищенный).

Стадия 6: 8-[(1R)-1-аминоэтил]-2-[(2S,6R)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-6-метилхромен-4-он. В смесь N-[(1R)-1-[2-[(2S,6R)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (500 мг, неочищенный) в диоксане (10 мл) добавляли HCl/диоксан (2 мл, 4 М) и перемешивали при 20 °C в течение 1 часа. Концентрировали смесь, разбавляли ДХМ/MeOH (1/1, 15 мл), добавляли избыток твердого $NaHCO_3$ и фильтровали. Осадок на фильтре промывали ДХМ (10 мл x2). Концентрировали фильтрат и очищали хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 0-10% MeOH в EtOAc (5% ТЭА) с получением продукта в виде твердого вещества (150 мг, выход за три стадии: 39%). МС ЭР+ *m/z* 317 $[M+H]^+$.

Стадия 7: 8-[(1R)-1-анилиноэтил]-2-[(2S,6R)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-6-метилхромен-4-он. Смесь 8-[(1R)-1-аминоэтил]-2-[(2S,6R)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-6-метилхромен-4-она (150 мг, 0,474 ммоль), фенилбороновой кислоты (144 мг, 1,19 ммоль), $Cu(OAc)_2$ (95 мг, 0,52 ммоль), молекулярных сит 4А (100 мг) и пиридина (98 мг, 1,24 ммоль) в ДХЭ (20 мл) перемешивали при 30 °C в атмосфере O_2 (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)) в течение 24 часов. Фильтровали полученную смесь. Осадок на фильтре промывали ДХМ (10 мл x2). Разбавляли фильтрат водой (15 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (30 мл x2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ с получением продукта (80 мг, 43%, э.и.: 78%). Затем дополнительно очищали с помощью СЖХ с получением (8-[(1R)-1-анилиноэтил]-2-[(2S,6R)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-6-метилхромен-4-она в виде твердого вещества (46,38 мг, э.и. > 99%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*) δ 1,13 (д, *J* = 6,0 Гц, 3 H), 1,15 (д, *J* = 6,0 Гц, 3 H), 1,49 (д, *J* = 6,4 Гц, 3 H), 2,30 (с, 3 H), 2,65-2,74 (м, 2 H), 3,62-3,73 (м, 2 H), 3,89-4,00 (м, 2 H), 4,90-4,99 (м, 1 H), 5,57 (с, 1 H), 6,22 (шс, 1 H), 6,45-6,52 (м, 3 H), 6,96-7,04 (м, 2 H), 7,43 (д, *J* = 2,0 Гц, 1 H), 7,58 (д, *J* = 1,6 Гц, 1 H). МС ЭР+ *m/z* 393 $[M+H]^+$.

[1280] Пример 388: 8-[(1R)-1-Анилиноэтил]-6-метил-2-(1-пиперидил)хромен-4-он



Стадия 1: 1-(3-бром-2-гидрокси-5-метилфенил)-3-(1-пиперидил)пропан-1,3-дион. Раствор пиперидина (2,00 г, 23,5 ммоль), ТЭА (3,57 г, 35,2 ммоль) в ДХМ (20 мл) по каплям добавляли в раствор трифосгена (3,49 г, 11,7 ммоль) в ДХМ (10 мл) при -10 °С и перемешивали при -10 °С в течение 1 часа, затем перемешивали при 0 °С еще 3 часа. Концентрировали смесь, добавляли EtOAc (20 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали EtOAc (10 мл x2). Концентрировали фильтрат и очищали хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 0-2% EtOAc в петролейном эфире с получением пиперидин-1-карбонилхлорида в виде маслянистого вещества (3,0 г, 87%). В смесь 1-(3-бром-2-гидрокси-5-метилфенил)этанона (2,1 г, 9,17 ммоль) в ТГФ (15 мл) по каплям добавляли LiHMDS (29,3 мл, 1 М в ТГФ) при -65 °С, нагревали до 0 °С и перемешивали в течение 2 часов. Затем охлаждали до -65 °С и по каплям добавляли раствор пиперидин-1-карбонилхлорида (1,96 г, 13,3 ммоль) в ТГФ (5 мл), затем перемешивали при 25 °С еще 4 часа. Гасили смесь насыщенным раствором NH_4Cl (30 мл), доводили до pH =7 с помощью HCl (2 М), экстрагировали EtOAc (40 мл x2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (50 мл x2), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Растирали остаток с PE/EtOAc (5/1, 60 мл) с получением продукта в виде твердого вещества (3,0 г, 96%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*) δ 1,44-1,65 (м, 8 H), 2,29 (с, 3 H), 3,43-3,50 (м, 2 H), 4,29 (с, 2 H), 7,73-7,76 (м, 2 H), 12,27 (шс, 1 H).

Стадия 2: 8-бром-6-метил-2-(1-пиперидил)хромен-4-он. Смесь 1-(3-бром-2-гидрокси-5-метилфенил)-3-(1-пиперидил)пропан-1,3-диона (3,00 г, 8,82 ммоль) и Tf_2O (9,95 г, 35,3 ммоль) в ДХЭ (30 мл) перемешивали при 50 °С в течение 14 часов. После охлаждения до комнатной температуры концентрировали смесь и гасили с помощью MeOH (30 мл), доводили до pH = 7 насыщенным раствором $NaHCO_3$, экстрагировали ДХМ (40 мл x2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (50 мл x2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Растирали остаток с EtOAc (20 мл) с получением продукта в виде твердого вещества (1,8 г, 63 %). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*) δ

1,55-1,68 (м, 6 H), 2,38 (с, 3 H), 3,55-3,62 (м, 4 H), 5,53 (с, 1 H), 7,69 (д, J = 1,6 Гц, 1 H), 7,78 (д, J = 2,0 Гц, 1 H). МС ЭР+ m/z 323 $[M+H]^+$.

Стадия 3: 8-ацетил-6-метил-2-(1-пиперидил)хромен-4-он. Смесь 8-бром-6-метил-2-(1-пиперидил)хромен-4-она (1,00 г, 3,10 ммоль), трибутил(1-этоксивинил)станнана (1,41 г, 3,91 ммоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (218 мг, 0,310 ммоль) в диоксане (20 мл) перемешивали при 95 °C в атмосфере N_2 в течение 16 часов. В полученную смесь добавляли HCl (1,0 мл, 2 М) и перемешивали при 50 °C в течение 0,5 часа. После охлаждения до комнатной температуры в полученную смесь добавляли насыщенный раствор KF (100 мл), перемешивали в течение 1 часа, экстрагировали EtOAc (100 мл x3). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 50%-100% EtOAc в петролейном эфире с получением продукта в виде твердого вещества (700 мг, 79%). МС ЭР+ m/z 286 $[M+H]^+$.

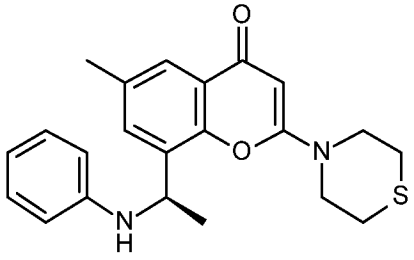
Стадия 4: (NE)-2-метил-N-[1-[6-метил-4-оксо-2-(1-пиперидил)хромен-8-ил]этилиден]пропан-2-сульфинамид. Смесь 8-ацетил-6-метил-2-(1-пиперидил)хромен-4-она (500 мг, 1,75 ммоль), (R)-2-трет-бутил-2-сульфинамида (425 мг, 3,50 ммоль), $Ti(i\text{-}PrO)_4$ (1,99 г, 7,01 ммоль) в ТГФ (20 мл) перемешивали при 70 °C в течение 32 часов. После охлаждения до комнатной температуры гасили смесь насыщенным солевым раствором (30 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали EtOAc (20 мл x3). Экстрагировали водную фазу EtOAc (30 мл x2), объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (30 мл x 2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде смолистого вещества (680 мг, неочищенный).

Стадия 5: 2-метил-N-[(1R)-1-[6-метил-4-оксо-2-(1-пиперидил)хромен-8-ил]этил]пропан-2-сульфинамид. В смесь (NE)-2-метил-N-[1-[6-метил-4-оксо-2-(1-пиперидил)хромен-8-ил]этилиден]пропан-2-сульфинамида (680 мг, неочищенный) в ДХМ (10 мл) и MeOH (10 мл) добавляли AcOH (840 мг, 14,0 ммоль) и $NaBH_3CN$ (330 мг, 5,25 ммоль) при 0 °C и перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. Доводили смесь до pH = 8 насыщенным раствором $NaHCO_3$, экстрагировали ДХМ (25 мл x2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (30 мл x 2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением продукта в виде смолистого вещества (680 мг, неочищенный).

Стадия 6: 8-[(1R)-1-аминоэтил]-6-метил-2-(1-пиперидил)хромен-4-он. В смесь 2-метил-N-[(1R)-1-[6-метил-4-оксо-2-(1-пиперидил)хромен-8-ил]этил]пропан-2-сульфинамида (450 мг, неочищенный) в диоксане (20 мл) добавляли HCl/диоксан (2 мл, 4 М) и перемешивали при 25 °C в течение 1 часа. Концентрировали смесь и разбавляли, используя ДХМ/MeOH (1/1, 15 мл), добавляли избыток твердого $NaHCO_3$ и фильтровали. Осадок на фильтре промывали ДХМ (10 мл x2). Концентрировали фильтрат и очищали хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 0-10% MeOH в EtOAc (5% ТЭА) с получением продукта в виде твердого вещества (280 мг, выход за три стадии: 85%). МС ЭР+ *m/z* 287 $[M+H]^+$.

Стадия 7: 8-[(1R)-1-анилиноэтил]-6-метил-2-(1-пиперидил)хромен-4-он. Смесь 8-[(1R)-1-аминоэтил]-6-метил-2-(1-пиперидил)хромен-4-она (280 мг, 0,978 ммоль), фенилбороновой кислоты (298 мг, 2,44 ммоль), ацетата меди (II) (195 мг, 1,08 ммоль), молекулярных сит 4A (100 мг) и пиридина (194 мг, 2,46 ммоль) в ДХЭ (20 мл) перемешивали при 30 °C в атмосфере O_2 (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)) в течение 24 часов. Фильтровали полученную смесь. Осадок на фильтре промывали ДХМ (10 мл x2). Разбавляли фильтрат водой (20 мл), экстрагировали ДХМ (30 мл x2), объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (30 мл x2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 50-100% EtOAc в петролейном эфире, затем 0-10% MeOH в ДХМ с получением продукта с примесями. Продукт с примесями дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта (25 мг, 7%, э.и.: 68,32%). Затем дополнительно очищали с помощью СЖХ с получением 8-[(1R)-1-анилиноэтил]-6-метил-2-(1-пиперидил)хромен-4-она в виде твердого вещества (17,7 мг, э.и. > 99%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*) δ 1,49 (д, *J* = 6,8 Гц, 3 H), 1,55-1,70 (м, 6 H), 2,29 (с, 3 H), 3,51-3,59 (м, 4 H), 4,85-4,95 (м, 1 H), 5,51 (с, 1 H), 6,26 (шс, 1 H), 6,44-6,52 (м, 3 H), 6,96-7,04 (м, 2 H), 7,42 (д, *J* = 2,0 Гц, 1 H), 7,58 (д, *J* = 1,6 Гц, 1 H). МС ЭР+ *m/z* 363 $[M+H]^+$.

[1281] Пример 389: 8-[(1R)-1-Анилиноэтил]-6-метил-2-тиоморфолинохромен-4-он



Стадия 1: 1-(3-бром-2-гидрокси-5-метилфенил)-3-тиоморфолино-пропан-1,3-дион. Раствор тиоморфолина (1,09 г, 10,6 ммоль), ТЭА (1,60 г, 15,8 ммоль) в ДХМ (10 мл) по каплям добавляли в раствор трифосгена (1,57 г, 5,28 ммоль) в ДХМ (10 мл) при -10 °С, перемешивали в течение 1 часа и затем перемешивали при 0 °С еще 3 часа. Концентрировали смесь и разбавляли EtOAc (15 мл), и фильтровали. Осадок на фильтре промывали EtOAc (5 мл x2). Концентрировали фильтрат с получением тиоморфолин-4-карбонилхлорида в виде желтого маслянистого вещества (1,50 г, неочищенный). В смесь 1-(3-бром-2-гидрокси-5-метилфенил)этанона (1,70 г, 7,42 ммоль) в ТГФ (15 мл) по каплям добавляли LiHMDS (26 мл, 1 М в ТГФ) при -65 °С, нагревали до 0 °С и перемешивали в течение 2 часов. Затем охлаждали до -65 °С и по каплям добавляли раствор тиоморфолин-4-карбонилхлорида (1,50 г, неочищенный) в ТГФ (5 мл), нагревали до комнатной температуры и перемешивали еще 14 часов. Гасили смесь насыщенным раствором NH_4Cl (40 мл), доводили до pH = 7 с помощью HCl (2 М), экстрагировали EtOAc (50 мл x2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (50 мл x2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 20%-80% EtOAc в петролейном эфире с получением продукта в виде твердого вещества (2,66 г, 100%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*) δ 2,29 (с, 3 H), 2,53-2,59 (м, 2 H), 2,64-2,69 (м, 2 H), 3,66-3,71 (м, 2 H), 3,71-3,77 (м, 2 H), 4,34 (с, 2 H), 7,73-7,79 (м, 2 H), 12,20 (шс, 1 H). МС ЭР+ *m/z* 361 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 8-бром-6-метил-2-тиоморфолинохромен-4-он. Смесь 1-(3-бром-2-гидрокси-5-метилфенил)-3-тиоморфолино-пропан-1,3-диона (2,66 г, 7,42 ммоль) и Tf_2O (8,38 г, 29,7 ммоль) в ДХЭ (30 мл) перемешивали при 50 °С в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры концентрировали смесь, разбавляли ДХМ (20 мл) и доводили до pH = 7 насыщенным раствором $NaHCO_3$. Экстрагировали водную фазу ДХМ (30 мл x2), объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (30 мл x2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 20% EtOAc в петролейном эфире, затем 0-2% MeOH в ДХМ с получением продукта с примесями. Затем растирали с EtOAc (10 мл) с получением продукта в виде твердого вещества (330 мг, 13%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*) δ 2,39 (с, 3 H), 2,72-2,80 (м, 4 H), 3,87-3,95 (м, 4 H), 5,60 (с, 1 H), 7,70 (д, *J* = 1,6 Гц, 1 H), 7,80 (д, *J* = 1,6 Гц, 1 H).

Стадия 3: 8-ацетил-6-метил-2-тиоморфолинохромен-4-он. Смесь 8-бром-6-метил-2-

тиоморфолинохромен-4-она (330 мг, 0,970 ммоль), трибутил(1-этоксивинил)станнана (441 мг, 1,22 ммоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (68 мг, 0,097 ммоль) в диоксане (5 мл) перемешивали при 95 °C в атмосфере N_2 в течение 16 часов. В полученную смесь добавляли HCl (1,5 мл, 2 М) и перемешивали при 50 °C в течение 0,5 часа. После охлаждения до комнатной температуры в смесь добавляли насыщенный раствор KF (30 мл), перемешивали в течение 1 часа, экстрагировали EtOAc (30 мл x3), объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 0-10% MeOH В EtOAc с получением продукта в виде твердого вещества (273 мг, 93%). МС ЭР+ *m/z* 304 $[M+H]^+$.

Стадия 4: (NE)-2-метил-N-[1-(6-метил-4-оксо-2-тиоморфолинохромен-8-ил)этилиден]пропан-2-сульфинамид. Смесь 8-ацетил-6-метил-2-тиоморфолинохромен-4-она (250 мг, 0,824 ммоль), (R)-2-трет-бутил-2-сульфинамида (180 мг, 1,48 ммоль), $Ti(i\text{-}PrO)_4$ (937 мг, 3,30 ммоль) в ТГФ (15 мл) перемешивали при 70 °C в течение 32 часов. После охлаждения до комнатной температуры гасили смесь насыщенным солевым раствором (20 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали EtOAc (20 мл x3). Фильтрат экстрагировали EtOAc (30 мл x2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (40 мл x 2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде смолистого вещества (300 мг, неочищенный). МС ЭР+ *m/z* 407 $[M+H]^+$.

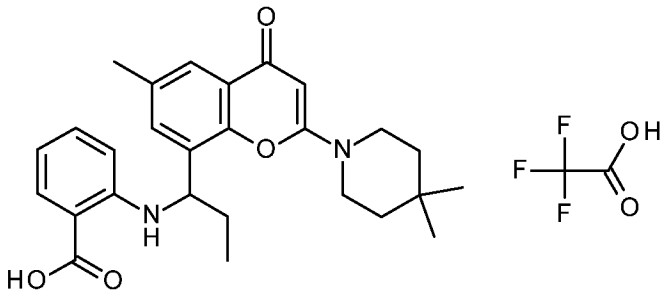
Стадия 5: 2-метил-N-[(1R)-1-(6-метил-4-оксо-2-тиоморфолинохромен-8-ил)этил]пропан-2-сульфинамид. В смесь (NE)-2-метил-N-[1-(6-метил-4-оксо-2-тиоморфолинохромен-8-ил)этилиден]пропан-2-сульфинамида (300 мг, неочищенный) в ДХМ (15 мл) и MeOH (10 мл) добавляли AcOH (354 мг, 5,90 ммоль), $NaBH_3CN$ (139 мг, 2,21 ммоль) при -15 °C и перемешивали в течение 3 часов, затем перемешивали при 0 °C в течение 10 часов. Доводили смесь до pH = 8 насыщенным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ (25 мл x2). Объединенный экстракт промывали насыщенным солевым раствором (30 мл x 2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде смолистого вещества (300 мг, неочищенный). МС ЭР+ *m/z* 409 $[M+H]^+$.

Стадия 6: 8-[(1R)-1-аминоэтил]-6-метил-2-тиоморфолинохромен-4-он. В смесь 2-метил-N-[(1R)-1-(6-метил-4-оксо-2-тиоморфолинохромен-8-ил)этил]пропан-2-сульфинамида (300 мг, неочищенный) в диоксане (2 мл) добавляли HCl/диоксан (0,3 мл) и перемешивали при 25 °C

в течение 30 минут. Концентрировали смесь и разбавляли, используя ДХМ/MeOH (1/1, 15 мл), добавляли избыток твердого $NaHCO_3$ и фильтровали. Осадок на фильтре промывали ДХМ (10 мл x2). Концентрировали фильтрат и очищали хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 0-10% MeOH в ДХМ (5% ТЭА) с получением продукта в виде твердого вещества (145 мг, выход за три стадии: 75%). МС ЭР+ *m/z* 305 $[M+H]^+$.

Стадия 7: 8-[(1R)-1-анилиноэтил]-6-метил-2-тиоморфолинохромен-4-он. Смесь 8-[(1R)-1-аминоэтил]-6-метил-2-тиоморфолинохромен-4-она (145 мг, 0,476 ммоль), фенилбороновой кислоты (145 мг, 1,19 ммоль), $Cu(OAc)_2$ (95 мг, 0,52 ммоль), молекулярных сит 4A (100 мг) и пиридина (95 мг, 1,20 ммоль) в ДХЭ (20 мл) перемешивали при 30 °C в атмосфере O_2 (15 фунт/кв.дюйм (103,4 кПа)) в течение 24 часов. Фильтровали полученную смесь, промывали осадок на фильтре ДХМ (10 мл x2). Разбавляли фильтрат водой (15 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x2), промывали насыщенным солевым раствором (30 мл x2), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 40%-100% EtOAc в петролейном эфире, затем 0-10% MeOH в ДХМ. Затем дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта (30 мг, 16%, э.и.: 81,79%). Затем дополнительно очищали методом СЖХ с получением 8-[(1R)-1-анилиноэтил]-6-метил-2-тиоморфолинохромен-4-она в виде твердого вещества (16,8 мг, э.и. > 99%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d6*) δ 1,49 (д, *J* = 6,8 Гц, 3 H), 2,30 (с, 3 H), 2,69-2,75 (м, 4 H), 3,85-3,93 (м, 4 H), 4,85-4,95 (м, 1 H), 5,57 (с, 1 H), 6,51 (шс, 1 H), 6,45-6,52 (м, 3 H), 6,95-7,05 (м, 2 H), 7,43 (д, *J* = 2,0 Гц, 1 H), 7,58 (д, *J* = 2,0 Гц, 1 H). МС ЭР+ *m/z* 381 $[M+H]^+$.

[1282] Пример 390: 2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]пропиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой



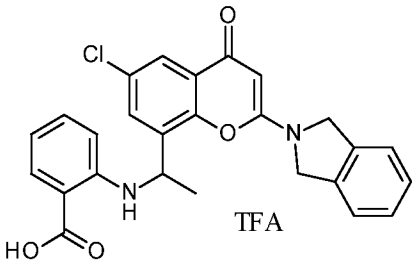
Стадия 1: метил-2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]пропиламино]бензоат. Смесь 8-(1-бромпропил)-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-она (26,0 мг, 1 экв., 66,3 мкмоль) и метил-2-аминобензоата (10,0 мг, 1 экв.,

66,3 мкмоль) в ДМФА (2 мл) перемешивали при 80 °C в течение 15 часов. После завершения реакции концентрировали реакционную смесь с получением неочищенного продукта. МС ЭР+ *m/z* 463,4 $[M+H]^+$.

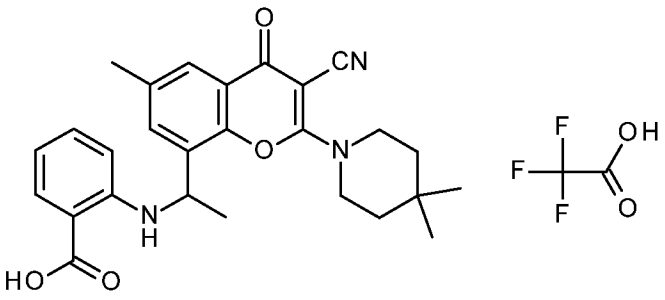
Стадия 2: 2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]пропиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой. В виалу объемом 20 мл загружали метил-2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]пропиламино]бензоат (35,0 мг, 1 экв., 75,7 мкмоль) и LiOH (5,44 мг, 227 мкл, 1 М, 3 экв., 227 мкмоль) в ТГФ (3 мл) и перемешивали при 50 °C в течение 5 часов. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли 1 н. водный раствор HCl (5 мл) и разбавляли смесь водой (10 мл), и экстрагировали этилацетатом (2x20 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали и очищали на обращенно-фазовой колонке C18, используя 10-90% ацетонитрил в воде (0-0,1% ТФК в качестве модификатора) с получением 2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]пропиламино]бензойной кислоты, соли с 2,2,2-трифторуксусной кислотой (4,1 мг, 9,1 мкмоль, 12%). МС ЭР+ *m/z* 449,4 $[M+H]^+$.

[1283] Следующие соединения в таблице 26 получали по существу так, как описано для 2-[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]пропиламино]бензойной кислоты, соли с 2,2,2-трифторуксусной кислотой.

[1284] Таблица 26

№ примера	Химическое название	Структура	ЭР/МС m/z (M+H)
391	2-[1-(6-хлор-2-изоиндолин-2-ил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой		461

[1285] Пример 392: 2-[1-[3-Циано-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой



Стадия 1: 8-бром-6-метил-4-оксохромен-3-карбальдегид. 1-(3-бром-2-гидрокси-5-метилфенил)этанон (7 г, 1 экв., 0,03 моль) перемешивали в ДМФА (70 мл) при -10 °C в течение 20 минут. По каплям добавляли. $POCl_3$ (9 г, 6 мл, 2 экв., 0,06 моль). Оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Через 18 часов разбавляли реакционную смесь, используя 25 мл воды. Фильтровали реакционную смесь. Собранное твердое вещество растворяли в ДХМ (100 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали на ротационном испарителе с получением неочищенного продукта (8 г, 0,03 моль, 100%).

Стадия 2: 2-анилино-8-бром-6-метил-4-оксохромен-3-карбальдегид. 8-бром-6-метил-4-оксохромен-3-карбальдегид (2,4981 г, 1 экв., 9,3534 ммоль) перемешивали в безводном толуоле (50 мл) при комнатной температуре. В реакционную смесь добавляли N-фенилгидроксиламин (1,0207 г, 1 экв., 9,3534 ммоль). Через 15 минут при комнатной температуре реакционную смесь нагревали до 80 °C в течение 3 часов для инициации перегруппировки. Через 3 часа концентрировали реакционную смесь и очищали колоночной хроматографией (SiO_2, ДХМ/EtOAc 0-100%) с получением продукта (1,5 г, 4,2 ммоль, 45%). МС ЭР+ *m/z* 358,2, 360,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3: 2-анилино-8-бром-6-метил-4-оксохромен-3-карбонитрил. Ангидрид пропанфосфоновой кислоты (8,0 г, 7,3 мл, 50% мас. в ДМФА, 3 экв., 13 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 2-анилино-8-бром-6-метил-4-оксохромен-3-карбальдегида (1,5 г, 1 экв., 4,2 ммоль), гидрохлорида гидроксиламина (1,2 г, 4 экв., 17 ммоль) и триэтиламина (0,42 г, 0,58 мл, 1 экв., 4,2 ммоль) в ДМФА (50 мл). Нагревали реакционный раствор до 60 °C и перемешивали в течение 70 минут. Через 70 минут разделяли реакционную смесь между водой (25 мл) и ДХМ (200 мл). Сушили органический слой (Na_2SO_4), концентрировали и очищали колоночной хроматографией (SiO_2, ДХМ/EtOAc 0-50%) с получением продукта (698,9 мг, 1,968 ммоль, 47%). МС ЭР+ *m/z* 355,2, 357,2 $[M+H]^+$.

Стадия 4: 8-бром-6-метил-2-(N-метиланилино)-4-оксохромен-3-карбонитрил. 2-Анилино-8-бром-6-метил-4-оксохромен-3-карбонитрил (698,9 мг, 1 экв., 1,968 ммоль), иодметан (5,586 г, 2,45 мл, 20 экв., 39,35 ммоль) и карбонат калия (1,360 г, 5 экв., 9,838 ммоль) в MeCN (75 мл) нагревали до 50 °C в течение 1 часа. Через 1 час разделяли реакционную смесь между насыщенным солевым раствором (25 мл) и ДХМ (100 мл). Сушили органический слой (Na_2SO_4), концентрировали на ротационном испарителе и очищали колоночной хроматографией (SiO_2, ДХМ/EtOAc 0-70%) с получением продукта (559,6 мг, 1,516 ммоль, 77,03 %). МС ЭР+ *m/z* 370,2, 372,2 $[M+H]^+$.

Стадия 5: 8-бром-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-3-карбонитрил. 8-Бром-6-метил-2-(N-метиланилино)-4-оксохромен-3-карбонитрил (559,6 мг, 1 экв., 1,516 ммоль), 4,4-диметилпиперидин.HCl (453,7 мг, 2 экв., 3,031 ммоль) и K_2CO_3 (418,9 мг, 2 экв., 3,031 ммоль) перемешивали в ацетонитриле (100 мл) при 65 °C в течение 18 часов и при 80 °C в течение 48 часов. Затем разделяли реакционную смесь между насыщенным солевым раствором (50 мл) и ДХМ (100 мл). Сушили органический слой (Na_2SO_4), концентрировали на ротационном испарителе и очищали колоночной хроматографией (SiO_2, ДХМ/EtOAc 0-70%) с получением продукта (169,3 мг, 451,1 мкмоль, 29,77%). МС ЭР+ *m/z* 375,2, 377,2 $[M+H]^+$.

Стадия 6: 8-ацетил-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-3-карбонитрил. 8-Бром-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-3-карбонитрил (169,3 мг, 1 экв., 451,1 мкмоль), трибутил(1-этоксивинил)станнан (195,5 мг, 183,2 мкл, 1,2 экв., 541,4 мкмоль) и $PdCl_2$(dppf) (16,51 мг, 0,05 экв., 22,56 мкмоль) перемешивали в 1,4-диоксане (8 мл) при 95 °C в течение 1 часа. Через 1 час охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры. Добавляли 2 М HCl (5 мл), перемешивали реакционную смесь при 50 °C в течение 30 минут. Через 30 минут в реакционную смесь добавляли насыщенный раствор KF (5 мл). Перемешивали суспензию при комнатной температуре в течение 30 минут. Через 30 минут фильтровали реакционную смесь через целит. Осадок на фильтре промывали ДХМ (25 мл). Промывали органический слой H_2O (10 мл), промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили (Na_2SO_4), концентрировали на ротационном испарителе и очищали колоночной хроматографией (SiO_2, ДХМ/EtOAc 0-40%) с получением продукта (96,7 мг, 286 мкмоль, 63,3 %). МС ЭР+ *m/z* 339,2 $[M+H]^+$.

Стадия 7: 2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-8-(1-гидроксиэтил)-6-метил-4-оксохромен-3-

карбонитрил. $NaBH_4$ (13,0 мг, 1,2 экв., 343 мкмоль) добавляли к перемешиваемому раствору 8-ацетил-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-3-карбонитрила (96,7 мг, 1 экв., 286 мкмоль) в метаноле (2 мл) и ДХМ (2 мл) при -10 °С. Оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры и перемешивали. Через 30 минут гасили реакционную смесь насыщенным раствором NH_4Cl (1 мл) и экстрагировали ДХМ (2 х 5 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным солевым раствором (3 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали на ротационном испарителе с получением продукта (97,2 мг, 286 мкмоль, 99,9%) который использовали далее без очистки. МС ЭР+ *m/z* 341,4 $[M+H]^+$.

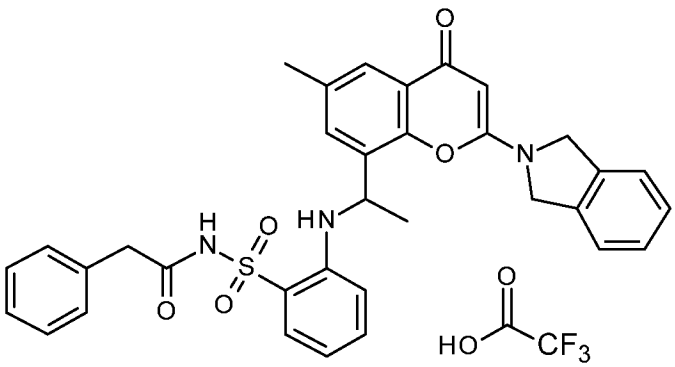
Стадия 8: 8-(1-бромэтил)-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-3-карбонитрил. Раствор PBr_3 (85,0 мг, 314 мкл, 1 М, 1,1 экв., 314 мкмоль) в ДХМ добавляли к перемешиваемому раствору 2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-8-(1-гидроксиэтил)-6-метил-4-оксохромен-3-карбонитрила (97,2 мг, 1 экв., 286 мкмоль) в ДХМ (6 мл) при 0 °С. Оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. Через 30 минут доводили реакционную смесь до pH = 8 насыщенным раствором $NaHCO_3$. Разбавляли смесь ДХМ (5 мл). Отделяли органический слой, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением неочищенного продукта (95,6 мг, 237 мкмоль, 83,0%). МС ЭР+ *m/z* 403,2, 405,2 $[M+H]^+$.

Стадия 9: трет-бутил-2-[1-[3-циано-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензоат. 8-(1-Бромэтил)-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-3-карбонитрил (95,6 мг, 1 экв., 237 мкмоль) и трет-бутил-2-аминобензоат (68,7 мг, 64,8 мкл, 1,5 экв., 356 мкмоль) перемешивали в ДМФА (2 мл) при 80 °С в течение 18 часов. Через 18 часов концентрировали реакционную смесь и очищали колоночной хроматографией (SiO_2, ДХМ/EtOAc 0-100%) с получением продукта (62,3 мг, 121 мкмоль, 51,0 %). МС ЭР+ *m/z* 516,4 $[M+H]^+$.

Стадия 10: 2-[1-[3-циано-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой. Раствор трифторуксусной кислоты (0,2 мл)/ДХМ (2 мл) добавляли в трет-бутил-2-[1-[3-циано-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензоат (62,3 мг, 1 экв., 121 мкмоль) при комнатной температуре. Перемешивали прозрачный раствор при 45 °С в течение 2 часов. Перемешивали реакционную смесь при 35 °С в течение 18 часов. В реакционную смесь добавляли толуол (2 мл). Концентрировали реакционную смесь на

ротационном испарителе и очищали препаративной ВЭЖХ (10-100% 0,1% ТФК в MeCN/0,1% ТФК в воде) с получением 2-[1-[3-циано-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты, соли с 2,2,2-трифторуксусной кислотой (8 мг, 0,02 ммоль, 10 %) в виде белого твердого вещества. МС ЭР+ *m/z* 460,4 $[M+H]^+$.

[1286] Пример 393: N-[2-[1-(2-Изоиндолин-2-ил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]фенил]сульфонил-2-фенилацетамид, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой

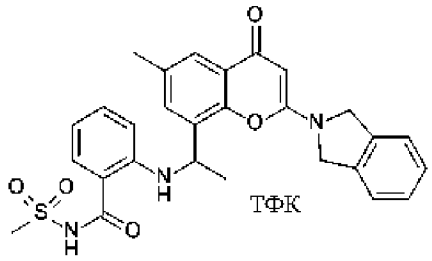
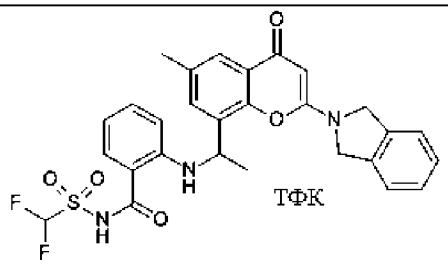


Суспензию 2-[1-(2-изоиндолин-2-ил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензолсульфонамида (50 мг, 0,11 ммоль), 2-фенилуксусной кислоты (14 мг, 0,11 ммоль), дициклогексилметандиимина (33 мг, 0,16 ммоль) и N,N-диметилпиридин-4-амина (13 мг, 0,11 ммоль) перемешивали в ДХМ (3мл) в течение 16 часов. Затем выливали смесь в H_2O (5 мл) и ДХМ (5 мл). Разделяли слои и 3 раза экстрагировали водный слой ДХМ (5 мл). Объединенные органические слои концентрировали и очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюировали смесью 10-100% MeCN (0,1% ТФК) в H_2O (0,1% ТФК) с получением N-[2-[1-(2-изоиндолин-2-ил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]фенил]сульфонил-2-фенилацетамида, соли с 2,2,2-трифторуксусной кислотой (49 мг, 66%). МС ЭР+ *m/z* 594,4 [M+H].

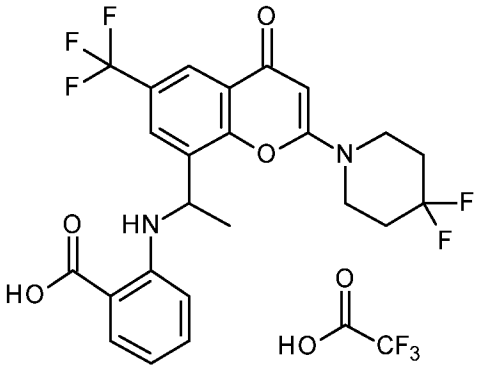
[1287] Следующие соединения в таблице 27 получали по существу так, как описано для N-[2-[1-(2-изоиндолин-2-ил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]фенил]сульфонил-2-фенилацетамида, соли с 2,2,2-трифторуксусной кислотой.

[1288] Таблица 27

№ пример а	Химическое название	Структура	ЭР/МС m/z (M+H)

394	2-[1-(2-Изоиндолин-2-ил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]-N-метилсульфонилбензамид, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомер 1	 ТФК	518
395	N-(Дифторметилсульфонил)-2-[1-(2-изоиндолин-2-ил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензамид, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомер 1	 ТФК	554

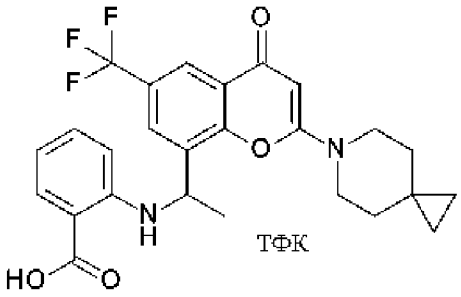
[1289] Пример 396: 2-[1-[2-(4,4-дифтор-1-пиперидил)-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой



Раствор 2-[1-[2-этилсульфанил-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты (73 мг, 0,19 ммоль) в ДХМ (2,5 мл) охлаждали до 0 °C и добавляли к нему 3-хлорпероксибензойную кислоту (51 мг, 77% мас., 0,23 ммоль). Нагревали смесь до 25 °C и перемешивали в течение 3 часов. Смесь снова охлаждали до 0 °C и добавляли к ней 4,4-дифторпиперидин (68 мг, 0,57 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,20 мл, 1,2 ммоль). Нагревали смесь до 25 °C и перемешивали в течение 3 часов. Затем концентрировали смесь и очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюировали смесью 10-100% MeCN (0,1% ТФК) в H_2O (0,1% ТФК) с получением 2-[1-[2-(4,4-дифтор-1-пиперидил)-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты, соли с 2,2,2-трифторуксусной

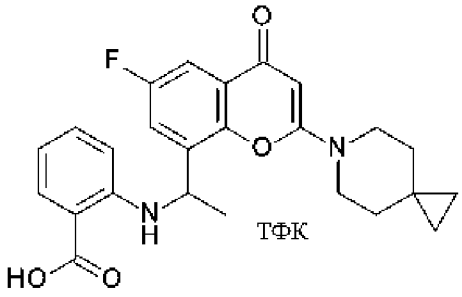
кислотой (40 мг, 39%). МС ЭР+ *m/z* 497,6 [M+H].

[1290] Пример 397: 2-[1-[2-(6-Азаспиро[2,5]октан-6-ил)-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой



Раствор 2-[1-[2-этилсульфанил-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты (100 мг, 1 экв., 229 мкмоль) в ДХМ (5 мл) охлаждали до 0 °С и обрабатывали mCPBA (68,1 мг, 77% мас., 1,33 экв., 304 мкмоль). Оставляли реакционную смесь медленно нагреваться до 25 °С на ледяной бане. Через 3 часа снова охлаждали смесь до 0 °С и добавляли 6-азаспиро[2,5]октан (25,4 мг, 1 экв., 0,23 ммоль), затем триэтиламин (69,4 мг, 95,6 мкл, 3 экв., 686 мкмоль). Оставляли реакционную смесь медленно нагреваться до 25 °С и перемешивали в течение 16 часов. Концентрировали смесь и очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюировали смесью 20-100% ацетонитрила (с 0,1% ТФК) в воде (с 0,1% ТФК) с получением 2-[1-[2-(6-азаспиро[2,5]октан-6-ил)-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты, соли с 2,2,2-трифторуксусной кислотой (67 мг, 49%) в виде твердого вещества. МС ЭР+ *m/z* 487,4 [M+H].

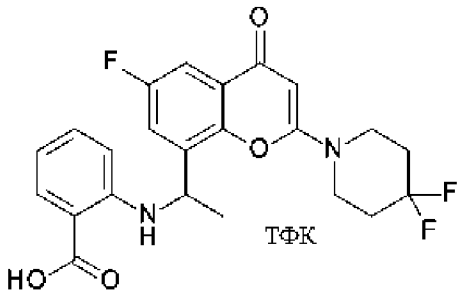
[1291] Пример 398: 2-[1-[2-(6-Азаспиро[2,5]октан-6-ил)-6-фтор-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой



Раствор 2-[1-(2-этилсульфанил-6-фтор-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойной кислоты (150 мг, 0,39 ммоль) в ДХМ (2,5 мл) охлаждали до 0 °С и добавляли к нему 3-

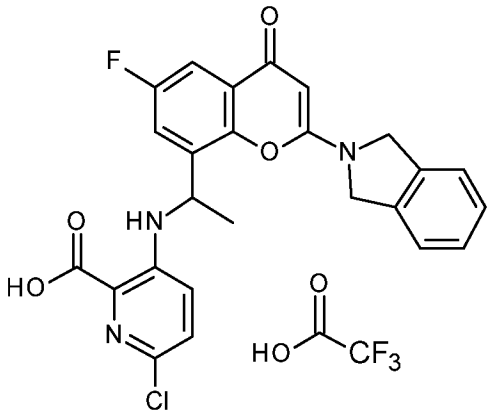
хлорпероксибензойную кислоту (100 мг, 77% мас., 0,47 ммоль). Нагревали смесь до 25 °С и перемешивали в течение 3 часов. Смесь снова охлаждали до 0 °С и добавляли в нее 6-азаспиро[2,5]октан (130 мг, 1,2 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,47 мл, 2,7 ммоль). Нагревали смесь до 25 °С и перемешивали в течение 3 часов. Затем смесь концентрировали и очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюировали смесью 10-100% MeCN (0,1% ТФК) в H_2O (0,1% ТФК) с получением 2-[1-[2-(6-азаспиро[2,5]октан-6-ил)-6-фтор-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты, соли с 2,2,2-трифторуксусной кислотой (61 мг, 29%). МС ЭР+ *m/z* 437,2 [M+H].

[1292] Пример 399: 2-[1-[2-(4,4-дифтор-1-пиперидил)-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой



Раствор 2-[1-(2-этилсульфанил-6-фтор-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойной кислоты (28 мг, 0,07 ммоль) в ДХМ (2,5 мл) охлаждали до 0 °С и добавляли к нему 3-хлорпероксибензойную кислоту (24 мг, 77% мас., 0,11 ммоль). Нагревали смесь до 25 °С и перемешивали в течение 1 часа. Смесь снова охлаждали до 0 °С и добавляли к ней 4,4-дифторпиперидин (13 мг, 0,11 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,038 мл, 0,22 ммоль). Нагревали смесь до 25 °С и перемешивали в течение 4 часов. Затем концентрировали смесь и добавляли MeCN (2,5 мл), 4,4-дифторпиперидин (9 мг, 0,07 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,051 мл, 0,28 ммоль). Нагревали смесь до 60 °С и перемешивали в течение 16 часов. Концентрировали смесь и очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюировали смесью 10-100% MeCN (0,1% ТФК) в H_2O (0,1% ТФК) с получением 2-[1-[2-(4,4-дифтор-1-пиперидил)-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты, соли с 2,2,2-трифторуксусной кислотой (24 мг, 56%). МС ЭР+ *m/z* 447,4 [M+H].

[1293] Пример 400: 6-хлор-3-[1-(6-фтор-2-изоиндолин-2-ил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]пиридин-2-карбоновая кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой

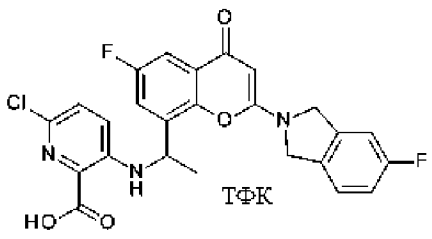
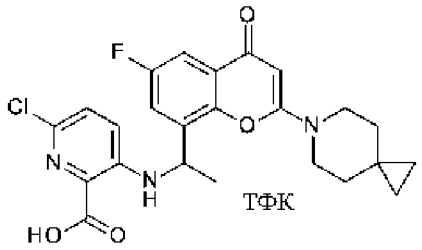
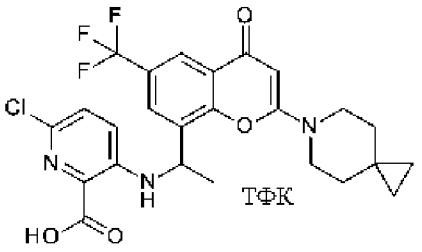
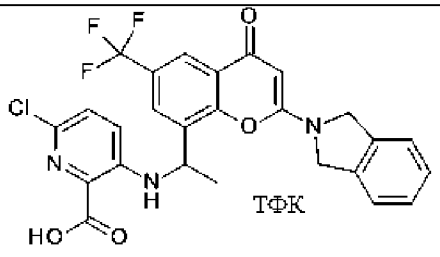
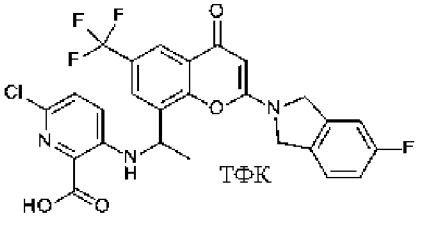


Стадия 1: трет-бутил-6-хлор-3-[1-(6-фтор-2-изоиндолин-2-ил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]пиридин-2-карбоксилат. Трет-бутил-6-хлор-3-[1-(2-этилсульфанил-6-фтор-4-оксохромен-8-ил)этиламино]пиридин-2-карбоксилат (73 мг, 0,15 ммоль) в ДХМ (5 мл) охлаждали до 0 °C и добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (45 мг, 77% мас., 0,20 ммоль). Нагревали смесь до 25 °C и перемешивали в течение 3 часов. Смесь снова охлаждали до 0 °C и добавляли к ней изоиндолин.HCl (31 мг, 0,2 ммоль) и триэтиламин (0,064 мл, 0,46 ммоль). Нагревали смесь до 25 °C и перемешивали в течение 16 часов. Затем разбавляли смесь в H_2O (10 мл) и ДХМ (10 мл). Органический слой 3 раза экстрагировали из водного слоя, используя ДХМ (5 мл), фильтровали через разделитель фаз и концентрировали. Очищали остаток нормально-фазовой хроматографией, элюировали смесью 0-100% EtOAc в гептане с получением продукта (68 мг, 83%). МС ЭР+ *m/z* 536,4 [M+H].

Стадия 2: 6-хлор-3-[1-(6-фтор-2-изоиндолин-2-ил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]пиридин-2-карбоновая кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой. Раствор трет-бутил-6-хлор-3-[1-(6-фтор-2-изоиндолин-2-ил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]пиридин-2-карбоксилата (68 мг, 0,13 ммоль) в трифторуксусной кислоте (1 мл) и ДХМ (1,5 мл) перемешивали в течение 1 часа при 30 °C. Концентрировали смесь и очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюировали смесью 20-100% ацетонитрила (0,1% ТФК) в H_2O (0,1% ТФК) с получением 6-хлор-3-[1-(6-фтор-2-изоиндолин-2-ил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]пиридин-2-карбоновой кислоты, соли с 2,2,2-трифторуксусной кислотой (40 мг, 64%). МС ЭР+ *m/z* 480,1 [M+H].

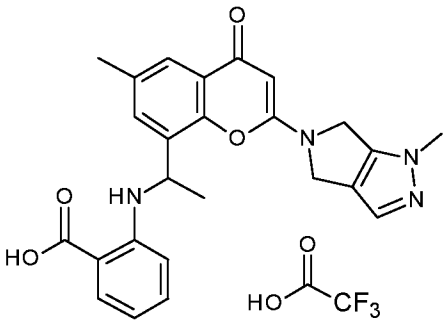
[1294] Следующие соединения в таблице 28 получали по существу так, как описано для 6-хлор-3-[1-(6-фтор-2-изоиндолин-2-ил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]пиридин-2-карбоновой кислоты, соли с 2,2,2-трифторуксусной кислотой.

[1295] Таблица 28

№ примера	Химическое название	Структура	ЭР/МС m/z (M+H)
401	6-хлор-3-[1-[6-фтор-2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]пиридин-2-карбоновая кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой		498
402	3-[1-[2-(6-Азаспиро[2,5]октан-6-ил)-6-фтор-4-оксохромен-8-ил]этиламино]-6-хлорпиридин-2-карбоновая кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой		472
403	3-[1-[2-(6-Азаспиро[2,5]октан-6-ил)-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]-6-хлорпиридин-2-карбоновая кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой		522
404	6-хлор-3-[1-[2-изоиндолин-2-ил-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]пиридин-2-карбоновая кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой		530
405	6-хлор-3-[1-[2-(5-фторизоиндолин-2-ил)-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]пиридин-2-карбоновая кислота, соль с 2,2,2-		548

	трифторуксусной кислотой		

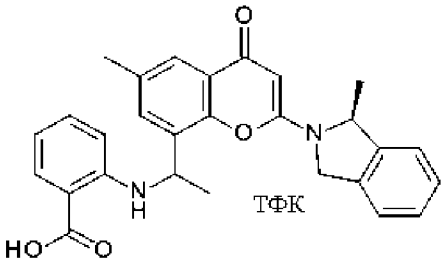
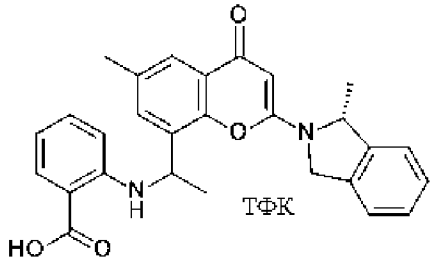
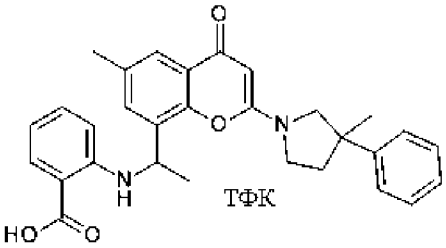
[1296] Пример 406: 2-[1-[6-Метил-2-(1-метил-4,6-дигидропирроло[3,4-c]пиразол-5-ил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомер 1



Раствор 2-[1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензойной кислоты, изомера 1 (90 мг, 0,23 ммоль) в ДХМ (2 мл) охлаждали до 0 °C и добавляли в него 3-хлорпероксибензойную кислоту (58 мг, 77% мас., 0,26 ммоль). Нагревали смесь до 25 °C и перемешивали в течение 3 часов. Смесь снова охлаждали до 0 °C и добавляли в нее гидрохлорид 1-метил-1,4,5,6-тетрагидропирроло[3,4-c]пиразола (94 мг, 0,59 ммоль) и триэтиламин (0,23 мл, 1,6 ммоль). Нагревали смесь до 25 °C и перемешивали в течение 13 часов, затем выливали в H_2O (5 мл). Органические вещества 3 раза экстрагировали, используя ДХМ (5 мл), пропускали через разделитель фаз и концентрировали. Очищали остаток обращенно-фазовой хроматографией, элюировали смесью 10-100% MeCN (0,1% ТФК) в H_2O (0,1% ТФК) с получением 2-[1-[6-метил-2-(1-метил-4,6-дигидропирроло[3,4-c]пиразол-5-ил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты, соли с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомера 1 (32 мг, 24%). МС ЭР+ *m/z* 445,4 [M+H].

[1297] Следующие соединения в таблице 29 получали по существу так, как описано для 2-[1-[6-метил-2-(1-метил-4,6-дигидропирроло[3,4-c]пиразол-5-ил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойной кислоты, соли с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомера 1.

[1298] Таблица 29

№ примера	Химическое название	Структура	ЭР/МС m/z (M+H)
407	2-[1-[6-Метил-2-[(1S)-1-метилизоиндолин-2-ил]-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомер 1		455
408	2-[1-[6-Метил-2-[(1R)-1-метилизоиндолин-2-ил]-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомер 1		455
409	2-[1-[6-Метил-2-(3-метил-3-фенилпирролидин-1-ил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой, изомер 1		483

[1299] Следующие соединения в таблице 30 очищали из рацемических образцов методом хиральной СЖХ.

[1300] Таблица 30

№ примера	Химическое название	Хиральная колонка, элюент	ЭР/МС m/z (M+H)

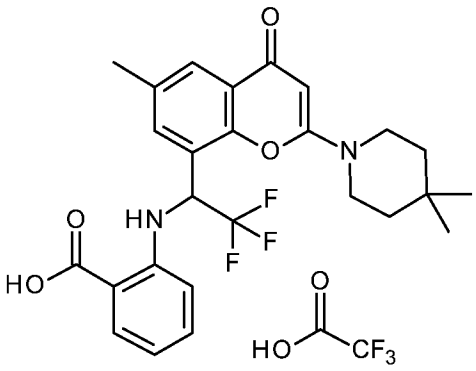
		(см. таблицы 4 и 5)	
410	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-[3-(4-пиридил)пирролидин-1-ил]хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1	G, 16	470
411	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-[3-(4-пиридил)пирролидин-1-ил]хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2	G, 16	470
412	2-[1-[6-Метил-2-[3-(2-метилпиразол-3-ил)пирролидин-1-ил]-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1	B, 20	473
413	2-[1-[6-Метил-2-[3-(2-метилпиразол-3-ил)пирролидин-1-ил]-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2	B, 20	473
414	2-[1-[6-Метил-2-[3-(1-метилпиразол-3-ил)пирролидин-1-ил]-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1	C, 3	473
415	2-[1-[6-Метил-2-[3-(1-метилпиразол-3-ил)пирролидин-1-ил]-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2	C, 3	473
416	2-[1-[6-Метил-2-(3-метил-3-фенилпирролидин-1-ил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1	H, 20	483
417	2-[1-[6-Метил-2-(3-метил-3-фенилпирролидин-1-ил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2	H, 20	483
418	2-[1-(2-Изоиндолин-2-ил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензолкарбогидроксамовая кислота, изомер 1	A, 30	456
419	2-[1-(2-Изоиндолин-2-ил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензолкарбогидроксамовая кислота, изомер 2	A, 30	456
420	N-[2-[1-(2-Изоиндолин-2-ил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]фенил]сульфонил-2-фенилацетамид, изомер	F, 33	594

	1		
421	N-[2-[1-(2-Изоиндолин-2-ил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]фенил]сульфонил-2-фенилацетамид, изомер 2	F, 33	594
422	2-Изоиндолин-2-ил-6-метил-8-[1-[2-(тетразол-1-ил)анилино]этил]хромен-4-он, изомер 1	E, 6	465
423	2-Изоиндолин-2-ил-6-метил-8-[1-[2-(тетразол-1-ил)анилино]этил]хромен-4-он, изомер 2	E, 6	465
424	2-[1-[2-(6-Азабицикло[3,1,1]гептан-6-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1	A, 8	419
425	2-[1-[2-(6-Азабицикло[3,1,1]гептан-6-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2	A, 8	419
426	2-Изоиндолин-2-ил-8-[1-(2-изоксазол-5-иланилино)этил]-6-метилхромен-4-он, изомер 1	C, 33	464
427	2-Изоиндолин-2-ил-8-[1-(2-изоксазол-5-иланилино)этил]-6-метилхромен-4-он, изомер 2	C, 33	464
428	2-[1-[2-[3-(1,1-дифторэтил)азетидин-1-ил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1	C, 7	443
429	2-[1-[2-[3-(1,1-дифторэтил)азетидин-1-ил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2	C, 7	443
430	2-[1-[2-[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1	A, 19	429
431	2-[1-[2-[(3R,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2	A, 19	429
432	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-[(3S)-3-(трифторметил)-1-пиперидил]хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1	A, 23	475
433	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-[(3S)-3-(трифторметил)-1-пиперидил]хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2	A, 23	475
434	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-[(3R)-3-(трифторметил)пирролидин-1-ил]хромен-8-	A, 23	461

	ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		
435	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-[(3R)-3-(трифторметил)пирролидин-1-ил]хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2	A, 23	461
436	2-[1-[2-[(3R,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1	A, 32	429
437	2-[1-[2-[(3R,4R)-3,4-дифторпирролидин-1-ил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2	A, 32	429
438	2-[1-[2-[(3R)-3-фтор-1-пиперидил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1	A, 32	425
439	2-[1-[2-[(3R)-3-фтор-1-пиперидил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2	A, 32	425
440	2-[1-[2-[(3S)-3-фтор-1-пиперидил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1	A, 32	425
441	2-[1-[2-[(3S)-3-фтор-1-пиперидил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2	A, 32	425
442	2-[1-[2-(6,6-дифтор-3-азабицикло[3,1,1]гептан-3-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1	A, 6	455
443	2-[1-[2-(6,6-дифтор-3-азабицикло[3,1,1]гептан-3-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2	A, 6	455
444	2-[1-[2-(3-Карбамоил-3-фенилазетидин-1-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1	D, 4	498
445	2-[1-[2-(3-Карбамоил-3-фенилазетидин-1-ил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2	D, 4	498
446	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-ил]хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1	A, 20	469
447	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-[(3S)-3-фенилпирролидин-1-ил]хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2	A, 20	469

[1301] Пример 448: 2-[[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]-2,2,2-

трифтор-этил]амино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой



Стадия 1: 2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-8-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-этил)хромен-4-он. Раствор 8-бром-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-она (1,40 г, 1 экв., 4,00 ммоль) в ТГФ (20 мл) охлаждали до 0 °С в атмосфере аргона. По каплям добавляли изопропилмагнийхлорид (2,30 мл, 2 М в ТГФ, 1,15 экв., 4,60 ммоль). Перемешивали полученную смесь при 0 °С в течение 30 минут, затем охлаждали до -78 °С. По частям добавляли 2,2,2-трифтор-N-метокси-N-метилацетамид (785 мг, 1,25 экв., 5,00 ммоль). Перемешивали полученную смесь при температуре от -78 °С до комнатной температуры в течение 12 часов. Гасили реакцию водой и концентрировали досуха при пониженном давлении. После очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (3% MeOH/ДХМ) получали неочищенную смесь 2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-8-(2,2,2-трифтор-1,1-дигидроксиэтил)хромен-4-она и 2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-8-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-метоксиэтил)хромен-4-она в виде бледно-оранжевого твердого вещества (1,17 г). МС ЭР+ *m/z* 386, 400 [M+H]. Неочищенную смесь растворяли в MeOH/ДХМ (1:1, 10 мл) и охлаждали до 0 °С. По частям добавляли $NaBH_4$ (103 мг, 1,5 экв., 2,72 ммоль) в течение 10 минут. Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 минут, затем при комнатной температуре в течение 12 часов. Гасили реакцию водой и концентрировали досуха при пониженном давлении. После очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (3% MeOH/ДХМ) получали продукт в виде белого твердого вещества (570 мг, 72%). МС ЭР+ *m/z* 370 [M+H].

Стадия 2: 8-(1-бром-2,2,2-трифтор-этил)-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-он. К раствору 2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-8-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)хромен-4-она (120 мг, 1 экв., 325 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли трифенилфосфит (202 мг, 2 экв., 650 мкмоль) и NBS (116 мг, 2 экв., 650 мкмоль).

Перемешивали смесь при 40 °C; через 3,5 часа добавляли еще один эквивалент NBS (108 мг, 1 экв., 325 мкмоль), затем перемешивали при указанной температуре, в целом, 12 часов. Гасили реакцию водой и концентрировали досуха при пониженном давлении. После очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (3% MeOH/ДХМ) получали продукт в виде бледно-оранжевого твердого вещества (70 мг, 35%). МС ЭР+ *m/z* 432 434 [M+H].

Стадия 3: 2-[[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]-2,2,2-трифторэтил]амино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой. К раствору 8-(1-бром-2,2,2-трифтор-этил)-2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метилхромен-4-она (70 мг, 1 экв., 0,16 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли 2-аминобензойную кислоту (44 мг, 2 экв., 0,32 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 125 °C в течение 2 часов. Гасили реакцию водой и концентрировали досуха при пониженном давлении. После очистки препаративной обращнно-фазовой ВЭЖХ (CH_3CN/H_2O/ТФК) получали 2-[[1-[2-(4,4-диметил-1-пиперидил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]-2,2,2-трифторэтил]амино]бензойную кислоту, соль с 2,2,2-трифторуксусной кислотой в виде белого твердого вещества (9 мг, 9%). МС ЭР+ *m/z* 489 [M+H].

[1302] Активность киназы PI3K-альфа (PIK3CA) дикого типа и мутанта H1047R и определение значений IC50 для ингибиторов

[1303] Рекомбинантный, каталитически активный человеческий полноразмерный PIK3KA дикого типа и мутант H1047R приобретали в форме комплекса 1:1 p110⟨ (каталитической субъединицы) с N-концевой меткой 6X his и p85⟨ (регуляторной субъединицы) без метки у компании EMD Millipore Sigma (кат. № 14-602M и 14-792M, соответственно). Исходные растворы ферментов разбавляли до 5X растворов в буфере (20 мМ HEPES pH 7,4, 100 мМ NaCl, 0,5 мМ ЭГТК, 0,01% Triton-x-100) непосредственно перед применением. В качестве липидных субстратов использовали PIP2diC8 (Avanti Polar Lipids Inc., кат. № 850185) или мембрану, содержащую фосфоинозит-4,5-бисфосфат с фосфосерином (PIP2:PS) (Thermo Fisher Scientific, кат. № PV5100). Лиофилизированный порошок PIP2diC8 и исходный раствор мембраны PIP2:PS (1:19) (1 мМ в PIP2) по отдельности растворяли в воде MilliQ до концентрации 250 мкМ и хранили при -20°C. Исходные растворы соединений с концентрацией 10 мМ серийно разбавляли (3X) в неразбавленном ДМСО и хранили в эксикаторе при комнатной температуре. Получали свежие 5X растворы соединений в 25% ДМСО из исходных растворов в неразбавленном ДМСО. Белок дикого типа (WT) и мутантный белок H1047R вместе с компонентами буфера (кроме АТФ) инкубировали с

соединением или без соединения при 27 °C в течение 1 часа. После инкубации инициировали реакцию, добавляя 5 мкл 125 мкМ раствора АТФ. Типичная аналитическая смесь (25 мкл) содержала 40 мМ буфере HEPES, pH 7,4, 25 мМ $MgCl_2$, 0,01% об./об. Triton-X-100, 5% об./об. ДМСО, 20 мМ NaCl, 1-5 нМ WT или H1047R, 25 мкМ АТФ и 50 мкМ PIP2diC8 или PIP2 в мембране. Оставляли реакции протекать до примерно 10% превращения (2,5 мкМ АДФ), после чего гасили 10 мкл реакционной смеси, используя 25 мкл реагента Transcreener (аналитический набор Transcreener ADP2 FI, BellBrook labs, кат. № 3013). Содержимое инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа и измеряли флуоресценцию с помощью планшетридера (Paradigm, Molecular Devices). Такой же анализ проводили при pH 6,0 или 6,4, используя буфер MOPS (Fisher BioReagents, CAS 1132-61-2). Калибровочную кривую строили в одинаковых условиях буфера с переменным количеством АДФ. С помощью нее наблюдаемую флуоресценцию пересчитывали в количество мкМ АДФ. На основании графика зависимости между [АДФ] и log[I] получали дозозависимую кривую, обеспечивающую возможность расчета значений IC_{50}.

[1304] Для значений IC_{50}, представленных в таблице А, «А» означает $IC_{50} < 0,5$ мкМ; «В» означает IC_{50} от 0,5 мкМ до 1,0 мкМ; «С» означает IC_{50} от 1 мкМ до 5 мкМ; «D» означает IC_{50} от 5 мкМ до 10 мкМ; «Е» означает $IC_{50} > 10$ мкМ.

[1305] Таблица А: PI3K-α (PIK3CA), биохимическая IC_{50} PI3K дикого типа (WT) и мутанта H1047R

№ примера	IC_{50} WT	IC_{50} H1047R
1	E	C
4	C	C
5	E	E
6	E	A
8	E	E
11	E	E
19	B	A
20	B	A
29	C	C
33	E	E

№ примера	IC_{50} WT	IC_{50} H1047R
222	C	A
233	C	A
236	B	A
237	E	D
238	E	C
244	D	E
245	B	A
251	C	C
256	A	A
265	C	A

38	B	B
39	E	C
45	C	B
46	C	B
50	C	B
51	C	A
53	B	A
54	E	E
55	C	A
57	C	B
61	E	C
63	E	A
65	D	A
68	E	C
74	D	B
76	D	B
77	E	A
82	E	C
85	C	C
88	D	A
93	D	B
96	C	B
105	D	A
107	D	C
111	E	E
112	C	B
117	E	C
123	B	A
124	E	D
126	E	B
130	C	A

272	B	A
274	A	A
286	A	A
288	B	A
289	B	A
296	C	B
297	C	A
298	A	A
299	B	A
300	A	A
301	A	A
302	B	A
305	A	A
306	A	A
308	A	A
309	A	A
310	A	A
319	B	A
324	A	A
326	A	A
328	A	A
335	B	A
338	A	A
342	A	A
343	B	A
348	B	A
349	A	A
357	E	E
362	B	A
370	E	A
371	E	C

151	C	B
163	E	C
169	E	C
171	B	A
177	C	A
189	C	A
194	E	B
203	C	A
212	B	A

373	E	B
376*	C	A
380	E	C
392	B	B
396	C	A
398	C	A
399	C	A
400	A	A
425	C	A

*Для примера 376: IC_{50} WT/IC_{50} H1047R = 13,5

[1306] Для значений EC_{50}, представленных в таблице B, «A» означает EC_{50} < 1,0 мкМ; «B» означает EC_{50} от 1,0 мкМ до 5,0 мкМ; «C» означает EC_{50} от 5 мкМ до 15 мкМ; «D» означает EC_{50} от 15 мкМ до 24 мкМ; «E» означает EC_{50} > 24 мкМ.

[1307] Таблица B. Клеточный анализ

№ примера	Ср. EC_{50} T-47D
1	D
6	B
7	C
10	D
11	D
12	E
13	D
14	B
15	C
16	E
17	E
18	D

№ примера	Ср. EC_{50} T-47D
89	E
90	D
91	E
92	E
93	C
94	C
95	E
96	B
98	E
126	E
130	B
358	A

19	D	363	B
20	D	366	B
21	C	368	D
23	C	369	E
24	E	370	B
32	E	375	E
36	C	376	B
37	D	377	E
77	E	379	E
78	E	380	E
79	B	381	E
		383	B

[1308] Таблица C: Селективность в отношении некоторых липидкиназ

№ примера	Ср. IC50 PI3K-B: (нМ)	Ср. IC50 PI3K-D (нМ):	Ср. IC50 PI3K-G: (нМ)	Ср. IC50 Vps34: (нМ)	Ср. IC50 для ДНК-зависимой протеинкиназы: (нМ)	Ср. IC50 mTOR: (нМ)
363	110	>10000	>10000	450	980	7800
366	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000

[1309] Таблица D: Анализ ФК у мышей: Соединения демонстрируют высокую пероральную биодоступность в животных моделях.

№ примера	363		366		
ФК у мышей: IV дДоза (мг/кг)	1		1		
ФК у мышей: Клиренс IV (мл/мин/кг)	8,2		43		
ФК у мышей: IV-AUC-0-конечн. (нг*ч/мл)	2130		343		
ФК у мышей: PO доза (мг/кг)	10	50	10	50	100
ФК у мышей: PO носитель	20%ДМСО/ 60% ПЭГ400/ 20% вода	20%ДМСО/ 60% ПЭГ400/ 20% вода	30% SBE-бета-циклодекстрин	20%ДМСО/ 60% ПЭГ400/ 20%H2O	20%ДМСО/ 60% ПЭГ400/ 20%H2O
ФК у мышей: PO носитель внешний вид	Раствор	Раствор	Раствор	Раствор	Раствор
ФК у мышей: PO Cmax (нг/мл)	1300	5100	350	8,56	22,6

№ примера	363		366		
ФК у мышей: PO AUC-0-конечн. (нг*ч/мл)	18000	31000	3,9	48	76
ФК у мышей: PO F (%)	87	33	100		
ФК у мышей: F% расч. (%)	86	33	110	280	220
ФК у мышей: PO AUC-конечн. / доза	1800	700	390	960	760
ФК у мышей: PO наблюдения	После приема пищи	После приема пищи	После приема пищи	После приема пищи	После приема пищи

ЭКВИВАЛЕНТЫ

[1310] Подробности одного или более вариантов реализации настоящего изобретения изложены выше в сопроводительном описании. Несмотря на то, что при практическом осуществлении или испытании настоящего изобретения могут быть использованы любые способы и материалы, такие же, как описаны в настоящем документе, или их эквиваленты, здесь описаны предпочтительные способы и материалы. Другие признаки, объекты и преимущества настоящего описания станут понятны из описания и формулы изобретения. В описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают формы множественного числа, если из контекста очевидно не следует иное. Если не указано

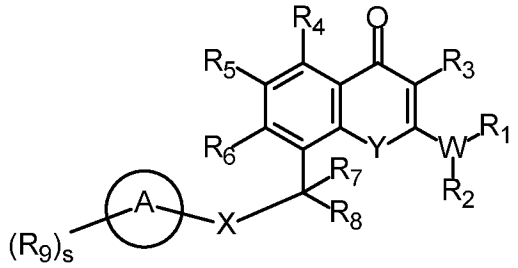
иное, все технические и научные термины, использованные в данном документе, имеют то же значение, которое обычно подразумевается специалистом в области, к которой относится настоящее описание.

[1311] Изложенное выше описание представлено лишь для иллюстрации, и оно не предназначено для ограничения настоящего описания до точной описанной формы, и настоящее изобретение ограничивается лишь прилагаемой формулой изобретения.

[1312]

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

1. Соединение формулы:

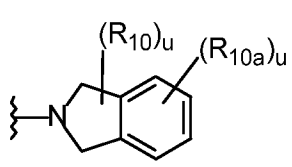
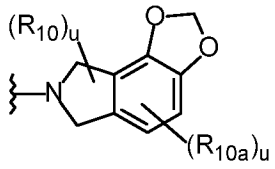
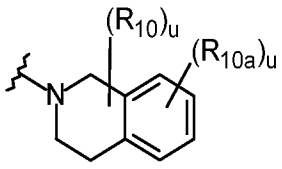


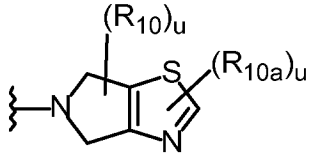
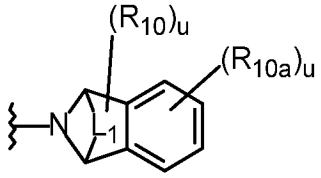
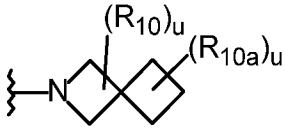
или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль, где:

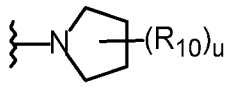
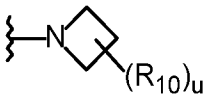
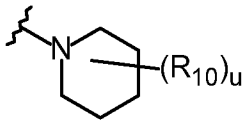
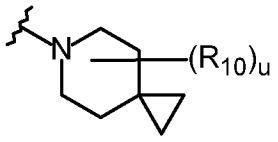
X представляет собой –N**R12**– или –O–;

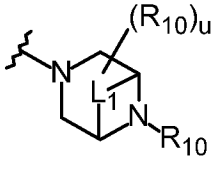
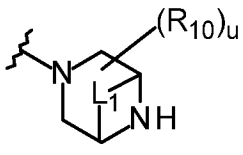
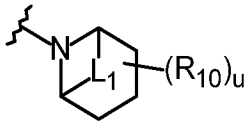
Y представляет собой –C(**R11**)2–, –O–, –N**R11**– или –S–;

WR1R2 представляет собой группу формулы:

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  .

R10 в каждом случае независимо представляет собой оксо, галоген, –CN, C1-C6 алкил, C2-C6 алкенил, C2-C6 алкинил, C1-C6 галогеналкил, C1-C6 алкокси, –(CH2)n-OR12, –(CH2)n-

$N(R_{12})_2$, $-(CH_2)_n-C(O)R_{12}$, $-(CH_2)_n-C(O)OR_{12}$, $-(CH_2)_n-C(O)N(R_{12})_2$, $-(CH_2)_n-SO_2R_{12}$, $-(CH_2)_n-O-(CH_2CH_2-O)_rR_{13}$, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, $-(CH_2)_n$-арил или гетероарил, причем указанный циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещен галогеном, C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-(CH_2)_n-SO_2R_{12}$;

R_{10a} в каждом случае независимо представляет собой галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 или $-(CH_2)_n-OR_{12}$;

$-L_1-$ представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CH_2)_2-$;

u в каждом случае независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый **R_3**, **R_4**, **R_5** и **R_6** независимо представляет собой H, галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $-(CH_2)_m-R_{12}$, $-(CH_2)_m-OR_{12}$, $-(CH_2)_m-N(R_{12})_2$, $-(CH_2)_m-C(O)R_{12}$, $-(CH_2)_m-C(O)OR_{12}$, $-(CH_2)_m-C(O)N(R_{12})_2$, C_3-C_{10} циклоалкил, арил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S;

каждый **R_7** и **R_8** независимо представляет собой H, галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси;

по меньшей мере один **R_9** представляет собой $-C(O)OR_{12}$, и

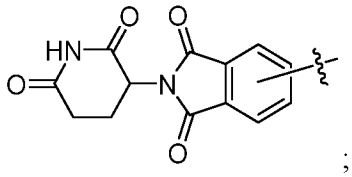
каждый из остальных **R_9** в каждом случае независимо представляет собой оксо, $=NR_{11}$, галоген, –CN, $-NO_2$, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $-(CH_2)_m-N(R_{12})_2$, $-(CH_2)_m-OR_{12}$, $-(CH_2)_m-CR_{13}(OH)-R_{12}$, $-(CH_2)_m-C(O)R_{12}$, $-(CH_2)_m-C(O)OR_{12}$, $-(CH_2)_m-C(O)N(R_{12})_2$, $-(CH_2)_m-C(O)N(OH)R_{12}$, $-(CH_2)_m-SO_2R_{12}$, $-(CH_2)_m-SO_2-OR_{12}$, $-(CH_2)_m-SO_2N(R_{12})_2$, $-(CH_2)_m-P(O)(OR_{12})_2$, $-(CH_2)_m-P(O)(R_{12})_2$, $-(CH_2)_m-P(O)(OR_{13})R_{12}$, $-(CH_2)_m-B(OH)_2$, $-(CH_2)_m-B(R_{12})_2$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2CH_2-O)_rR_{13}$, $-(CH_2)_m-NR_{12}-(CH_2CH_2-O)_rR_{13}$, $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2CH_2-O)_rR_{13}$, $-(CH_2)_m-C(O)O-(CH_2CH_2-O)_rR_{13}$, $-(CH_2)_m-C(O)NR_{12}-(CH_2CH_2-O)_rR_{13}$, $-(CH_2)_m-C(O)-NR_{12}-SO_2R_{13}$, $-(CH_2)_m-SO_2NR_{12}-C(O)R_{13}$, $-(CH_2)_m-S(O)(NR_{12})-R_{13}$, C_3-C_{10} циклоалкил, арил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, причем указанный C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_{10} циклоалкил, арил, гетероцикл или гетероарил необязательно замещен одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, $-NH_2$, $-NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси, или два **R_9** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_3-C_{10} циклоалкил, арил или гетероцикл, содержащий 1-4

гетероатома, выбранных из O, N и S, при этом указанный циклоалкил, арил или гетероцикл необязательно замещен одним или более оксо, галогенами, –CN, –OH, $–NH_2$, =NH, $–NO_2$, C_1-C_6 алкилами, C_2-C_6 алкенилами, C_2-C_6 алкинилами, C_1-C_6 галогеналкилами или C_1-C_6 алкокси;

R_{11} представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил;

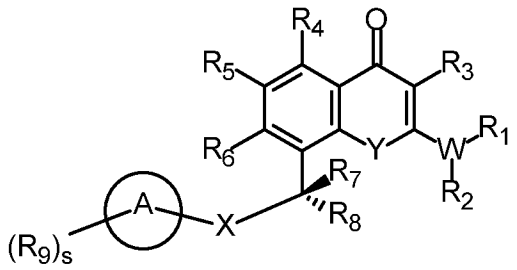
каждый **R_{12}** и **R_{13}** в каждом случае независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_q$-O-C(O)-$(CH_2)_r$-R_{14}, $–(CH_2)_q$-NH-C(O)-$(CH_2)_r$-R_{14}, $–(CH_2)_q$-O-C(O)-$(CH_2)_r$-OR_{14}, $–(CH_2)_q$-NH-C(O)-$(CH_2)_r$-OR_{14}, $–(CH_2)_q$-O-$(CH_2)_r$-R_{14}, $–(CH_2)_q$-NH-$(CH_2)_r$-R_{14}, $–(CH_2)_q$-O-$(CH_2)_r$-OR_{14}, $–(CH_2)_q$-NH-$(CH_2)_r$-OR_{14}, C_3-C_{10} циклоалкил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, $–(CH_2)_q$-арил или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, причем указанный циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно замещен одним или более галогенами, C_1-C_6 алкилами, C_1-C_6 галогеналкилами, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

кольцо A представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил, арил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R_{14} представляет собой  ;

каждый **n, m, q** или **r** в каждом случае независимо равен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и **s** равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

2. Соединение по п. 1 или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль, имеющие формулу:



где

R_7 представляет собой галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 алкокси; и

R_8 представляет собой H.

3. Соединение по п. 1 или п. 2 или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что X представляет собой $–NR_{12}–$.

4. Соединение по любому из пп. 1–3 или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что Y представляет собой –O–.

5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что каждый **R_3**, **R_4**, **R_5** и **R_6** независимо представляет собой H, галоген, –CN, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_m$-OR_{12}, $–(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$, $–(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, C_3-C_{10} циклоалкил, арил, гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S, или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

6. Соединение по любому из пп. 1–5 или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R_3 представляет собой водород.

7. Соединение по любому из пп. 1–5 или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R_3 представляет собой –CN, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, $–(CH_2)_m$-OR_{12}, $–(CH_2)_m$-$C(O)R_{12}$, C_3-C_{10} циклоалкил, арил или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

8. Соединение по любому из пп. 1–5 или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R_3 представляет собой –CN или C_1-C_3 алкил.

9. Соединение по любому из пп. 1–8 или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R_4 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил.

10. Соединение по любому из пп. 1–9 или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R_5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, $–(CH_2)_m$-

OR_{12}, $–(CH_2)_m$-$N(R_{12})_2$ или гетероцикл, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N и S.

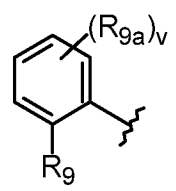
11. Соединение по любому из пп. 1–10 или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R_5 представляет собой H, галоген, метил или трифторметил.

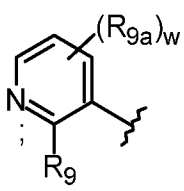
12. Соединение по любому из пп. 1–11 или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что каждый R_6 представляет собой H.

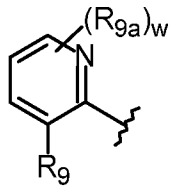
13. Соединение по любому из пп. 1–12 или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R_7 представляет собой –CN, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил, и R_8 представляет собой H.

14. Соединение по любому из пп. 1–13 или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R_7 представляет собой C_1-C_3 алкил, и R_8 представляет собой H.

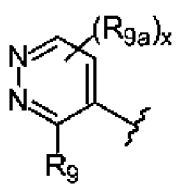
15. Соединение по любому из пп. 1–14 или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что кольцо A представляет собой группу формулы:

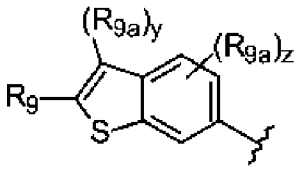




;


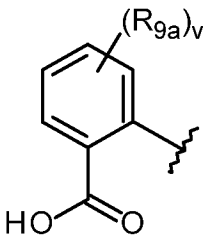
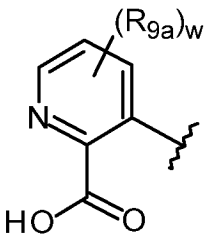
;



или


где R_9 представляет собой –C(O)OH, R_{9a} представляет собой галоген, C_1-C_3 алкил, C_1-C_3 галогеналкил, C_1-C_3 алкокси или C_3-C_5 циклоалкил, v равен 0, 1 или 2, w равен 0, 1 или 2, x равен 0 или 1, y равен 0 или 1, и z равен 0, 1 или 2.

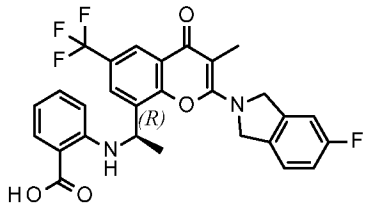
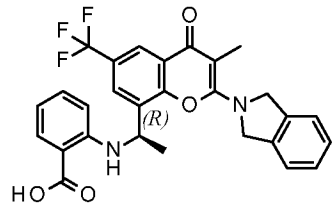
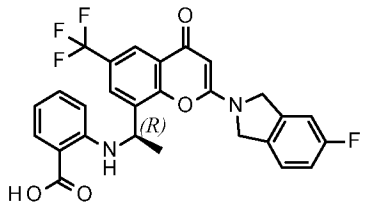
16. Соединение по любому из пп. 1–15 или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что кольцо A представляет собой группу формулы:

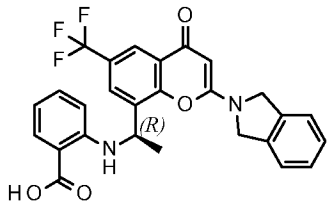
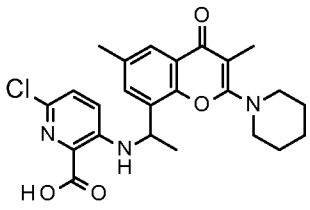
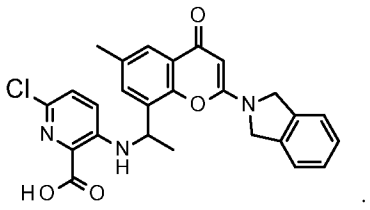



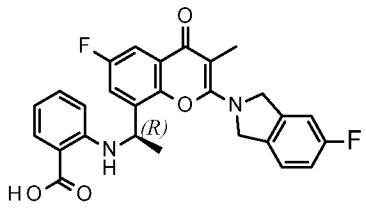
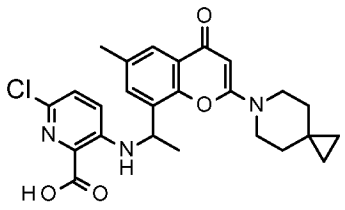
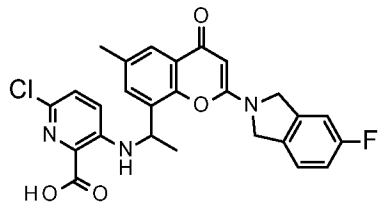
; или

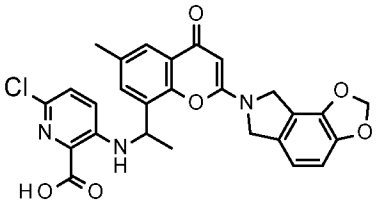
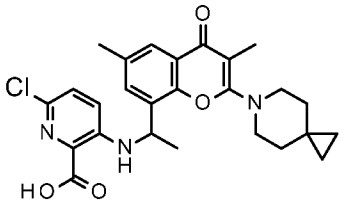
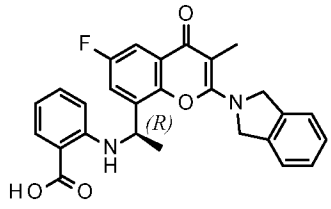
где R_{9a} представляет собой галоген или трифторметил; v равен 0 или 1; и w равен 0 или 1.

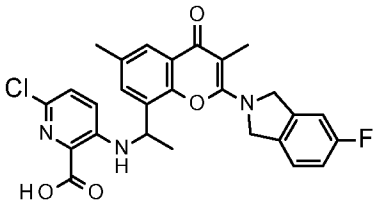
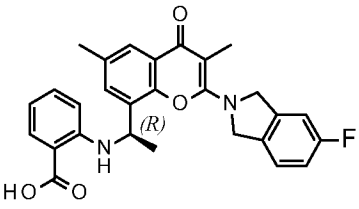
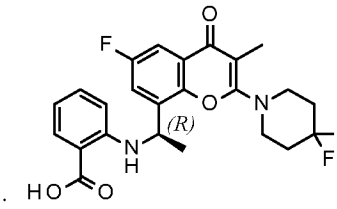
17. Соединение по п. 1, выбранное из:


; 
; 
;

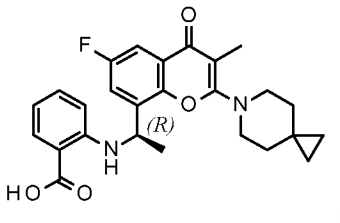
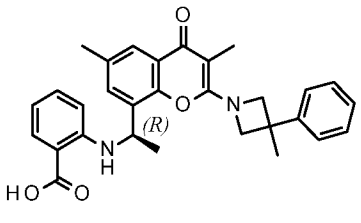
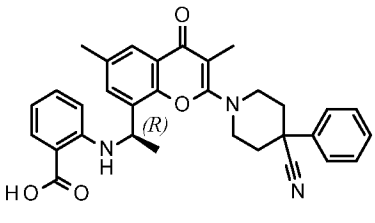
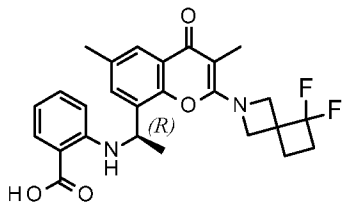
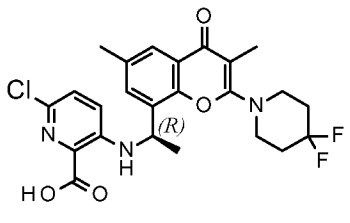
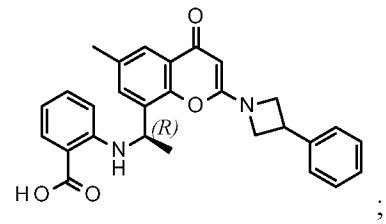
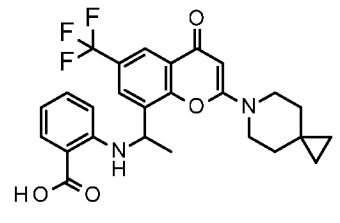
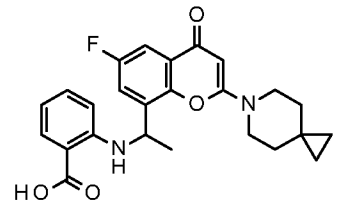
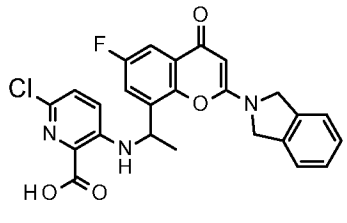
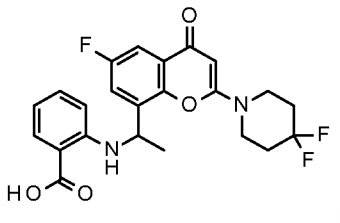
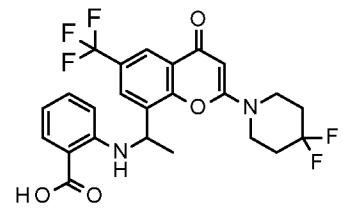

; 
; 
;


; 
; 
;


; 
; 
;


; 
; 
;

;
;
;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

; или

.

или его пролекарство, сольват, энантиомер, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1–17 и фармацевтически приемлемый носитель.

19. Способ лечения заболевания или нарушения, связанного с модулированием фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–17 или фармацевтической композиции по п. 18.

20. Способ по п. 19, отличающийся тем, что PI3K представляет собой PI3Kα.

21. Способ по п. 19 или п. 20, отличающийся тем, что PI3K, связанная с заболеванием или нарушением, имеет мутацию H1047R.

22. Способ по любому из пп. 19–21, отличающийся тем, что заболевание или нарушение представляет собой рак.

23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что рак представляет собой рак эндометрия, рак желудка, лейкоз, лимфому, саркому, колоректальный рак, рак легкого, рак яичника, рак кожи, рак головы и шеи, рак молочной железы, рак головного мозга или рак предстательной железы.

24. Способ по любому из пп. 19–21, отличающийся тем, что заболевание или нарушение представляет собой синдром CLOVES (врожденное липоматозное разрастание, сосудистые мальформации, эпидермальные невусы, сколиоз/скелетный и спинальный синдром) или синдром избыточного роста, связанный с PIK3CA (PROS).

25. Способ ингибирования фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–17 или фармацевтической композиции по п. 18.

26. Способ лечения рака или нарушения, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–17 или фармацевтической композиции по п. 18.

27. Способ по п. 26, отличающийся тем, что рак представляет собой рак эндометрия, рак желудка, лейкоз, лимфому, саркому, колоректальный рак, рак легкого, рак яичника, рак кожи, рак головы и шеи, рак молочной железы, рак головного мозга или рак предстательной железы.

28. Способ по п. 26, отличающийся тем, что нарушение представляет собой синдром CLOVES (врожденное липоматозное разрастание, сосудистые мальформации, эпидермальные невусы, сколиоз/скелетный и спинальный синдром) или синдром избыточного роста, связанный с PIK3CA (PROS).

29. Соединение по любому из пп. 1–17 или фармацевтическая композиция по п. 18 для применения для лечения заболевания или нарушения, связанного с модулированием PI3K.

30. Соединение для применения по п. 29, отличающееся тем, что заболевание, связанное с модулированием PI3K, представляет собой рак.

31. Соединение для применения по п. 30, отличающееся тем, что рак представляет собой рак эндометрия, рак желудка, лейкоз, лимфому, саркому, колоректальный рак, рак легкого, рак яичника, рак кожи, рак головы и шеи, рак молочной железы, рак головного мозга или рак предстательной железы.

32. Соединение для применения по п. 29, отличающееся тем, что нарушение представляет собой синдром CLOVES (врожденное липоматозное разрастание, сосудистые мальформации,

эпидермальные невусы, сколиоз/скелетный и спинальный синдром) или синдром избыточного роста, связанный с PIK3CA (PROS).

33. Применение соединения по любому из пп. 1–17 или фармацевтической композиции по п. 18 для производства лекарственного средства для лечения заболевания, связанного с модулированием PI3K.

34. Применение соединения по п. 33, отличающееся тем, что заболевание, связанное с модулированием PI3K, представляет собой рак.

35. Применение соединения по п. 34, отличающееся тем, что рак представляет собой рак эндометрия, рак желудка, лейкоз, лимфому, саркому, колоректальный рак, рак легкого, рак яичника, рак кожи, рак головы и шеи, рак молочной железы, рак головного мозга или рак предстательной железы.

36. Применение соединения по п. 33, отличающееся тем, что заболевание представляет собой синдром CLOVES (врожденное липоматозное разрастание, сосудистые мальформации, эпидермальные невусы, сколиоз/скелетный и спинальный синдром) или синдром избыточного роста, связанный с PIK3CA (PROS).