(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202293250 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.04

(22) Дата подачи заявки
2021.05.07

(51) Int. Cl. ***C07D 471/04*** (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ Bcl-2

(31) **63/021,816; 63/115,471; 63/146,601**
(32) **2020.05.08; 2020.11.18; 2021.02.06**
(33) **US**
(86) **PCT/CN2021/092104**
(87) **WO 2021/223736 2021.11.11**

(71) Заявитель:
ФОЧОН ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ЛТД. (CN)

(72) Изобретатель:
Чжан Вэйпэн, Лю Хунбинь, Тань Жуй, Ли Чжифу, Жун Юэ, Лю Цихун, Чэнь Чжифан, Чэнь Лин, Сюй Хуа, Чжоу Цзувэнь, Юй Цзиньхуа, Тань Хаохань, Лю Бинь, Ван Юньлин, Ян Лицзюнь, Хэ Чэнси, Цзян Лихуа (CN), Линь Шу (US), Чжао Синдун (CN), Ван Вэйбо (US)

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

(57) Предложены определенные ингибиторы Bcl-2, содержащие их фармацевтические композиции и способы их применения.

202293250 A1

202293250 A1

СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ BCL-2

ОПИСАНИЕ

[1] По данной заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительными заявками на выдачу патента США №№ 63/021,816, 63/115,471 и 63/146,601, каждая из которых включена во всей ее полноте в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

[2] Предложены соединения или их фармацевтически приемлемые соли, которые могут ингибировать семейство антиапоптотических белков B-клеточной лимфомы-2 (Bcl-2) и их мутации, устойчивые к лекарственным средствам, и которые могут быть применимы для лечения гиперпролиферативных заболеваний, таких как злокачественная опухоль и воспаление, или иммунные и аутоиммунные заболевания.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[3] Гиперпролиферативные заболевания, такие как злокачественная опухоль и воспаление, являются предметом интереса научного сообщества с целью обеспечения терапевтических эффектов. В этой связи, были предприняты попытки по идентификации и таргетированию специфических механизмов, которые регулируют инициирование заболевания и его прогрессирование.

[4] Межбелковые взаимодействия (PPI) регулируют многие биологические процессы, такие как пролиферация, рост, дифференцировка клеток, сигнальная трансдукция и апоптоз. Аномальная регуляция PPI приводит к различным заболеваниям. Таким образом, PPI представляют собой важный класс молекулярных мишеней для новых терапевтических средств для лечения человека.

[5] Семейство белков Bcl-2 является центральным для регуляции апоптоза, который жизненно важен для правильного развития тканей и гомеостаза клеток. Апоптоз происходит посредством активации двух различных каскадов реакций. Внешний каскад реакций, запускаемый посредством активации внутреннего каскада реакций, вовлекает представителей семейства белков Bcl-2. Семейство белков Bcl-2 включает в себя антиапоптотические белки, такие как Bcl-2, Bcl-X_L и Mcl-1, и проапоптотические белки, включая Bid, Bim, Bad, Bak и Bax.

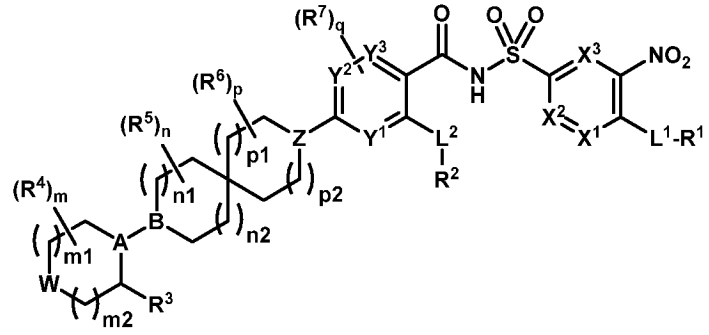
[6] Часто обнаруживается, что при злокачественных опухолях антиапоптотические представители семейства Bcl-2 находятся в активированном состоянии и ассоциированы со стадией заболевания и прогнозом. Поэтому, белки Bcl-2 исследуются в качестве потенциальных мишеней терапевтических средств, которые включают в себя, например Bcl-2 и Bcl-X_L. Экспрессия белков Bcl-2 представляет собой независимый показатель неблагоприятного прогноза при опухолях, включая хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), злокачественную опухоль предстательной железы и мелкоклеточный рак легкого (SCLC). При других опухолях, таких как колоректальная злокачественная опухоль, экспрессия Bcl-X_L связана со степенью и стадией заболевания, и при гепатоцеллюлярной злокачественной опухоли экспрессия Bcl-X_L представляет собой независимый маркер неблагоприятного исхода и выживаемости без рецидивов. Венетолакс как эффективный ингибитор Bcl-2 первого поколения селективно ингибирует Bcl-2 посредством связывания его ключевой гидрофобной области, которая в то же время является областью, секвестрирующей его физиологические лиганды (проапоптотические белки, содержащие домен BH3), ослабляя тем самым прогрессирование опухоли. Однако, в конечном итоге, у пациентов со злокачественной опухолью возникает приобретенная устойчивость к лекарственным средствам после получения ингибиторов Bcl-2 первого поколения, что приводит к новым нереализованным медицинским потребностям. Сообщалось, что мутации в сайтах связывания лекарств Bcl-2, таких как G101V, D103Y, F104L, F104C, и т. д., представляют собой один из ключевых механизмов развития устойчивости к лекарственным средствам.

[7] Поэтому, соединение, обладающее ингибирующей активностью в отношении семейства белков Bcl-2 и их мутаций, устойчивых к лекарственным средствам, будет применимо для предупреждения или лечения злокачественной опухоли. Хотя ингибиторы Bcl-2 известны из уровня техники, например, из документа WO 2011149492, многие страдают недостатками в виде короткого временем полувыведения или токсичности. Поэтому, в качестве альтернативы для лечения гиперпролиферативных заболеваний существует потребность в новых ингибиторах Bcl-2, которые обладают по меньшей мере одним полезным свойством, выбранным из растворимости, межлекарственных взаимодействий, эффективности, стабильности, селективности, токсичности, устойчивости к лекарственным средствам, фармакокинетических и фармакодинамических свойств. В этой связи, в настоящем документе предложен новый класс ингибиторов Bcl-2.

Раскрытие настоящего изобретения

[8] В настоящем документе раскрыты определенные новые соединения, их фармацевтически приемлемые соли, содержащие их фармацевтические композиции и их применение в качестве фармацевтических средств.

[9] Согласно одному аспекту, в настоящем документе раскрыто соединение формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X^1 выбран из N и CR^8;

X^2 выбран из N и CR^9;

X^3 выбран из N и CR^{10};

Y^1, Y^2 и Y^3 независимо выбраны из N и CH;

A и B независимо выбраны из N и CH;

W выбран из $-CR^{11}-$, $-NR^{12}-$, -O-, $-S(O)_r-$ и $-S(O)(=NR^{12})-$;

Z выбран из N и CH;

L^1 и L^2 независимо выбраны из связи, $-(CR^{C0}R^{D0})_u-$, $-(CR^{C0}R^{D0})_uO(CR^{C0}R^{D0})_t-$, $-(CR^{C0}R^{D0})_uNR^{A0}(CR^{C0}R^{D0})_t-$ и $-(CR^{C0}R^{D0})_uS(O)_r(CR^{C0}R^{D0})_t-$;

R^1 выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A1}R^{B1}$, $-OR^{A1}$, $-C(O)R^{A1}$, $-C(=NR^{E1})R^{A1}$, $-C(=N-OR^{B1})R^{A1}$, $-C(O)OR^{A1}$, $-OC(O)R^{A1}$, $-C(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}C(O)R^{B1}$, $-C(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}C(=NR^{E1})R^{B1}$, $-OC(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}C(O)OR^{B1}$, $-NR^{A1}C(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}C(S)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}C(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}$, $-S(O)_rR^{A1}$, $-S(O)(=NR^{E1})R^{B1}$, $-N=S(O)R^{A1}R^{B1}$, $-S(O)_2OR^{A1}$, $-OS(O)_2R^{A1}$, $-NR^{A1}S(O)_rR^{B1}$, $-NR^{A1}S(O)(=NR^{E1})R^{B1}$, $-S(O)_rNR^{A1}R^{B1}$, $-S(O)(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}S(O)_2NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}S(O)(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}$, $-P(O)R^{A1}R^{B1}$ и $-P(O)(OR^{A1})(OR^{B1})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

R^2 и R^3 независимо выбраны из арила, гетероарила и гетероциклила, где каждый арил, гетероарил и гетероциклил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

каждый R^4 независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A4}R^{B4}$, $-OR^{A4}$, $-C(O)R^{A4}$, $-C(=NR^{E4})R^{A4}$, $-C(=N-OR^{B4})R^{A4}$, $-C(O)OR^{A4}$, $-OC(O)R^{A4}$, $-C(O)NR^{A4}R^{B4}$, $-NR^{A4}C(O)R^{B4}$, $-C(=NR^{E4})NR^{A4}R^{B4}$, $-NR^{A4}C(=NR^{E4})R^{B4}$, $-OC(O)NR^{A4}R^{B4}$, $-NR^{A4}C(O)OR^{B4}$, $-NR^{A4}C(O)NR^{A4}R^{B4}$, $-NR^{A4}C(S)NR^{A4}R^{B4}$, $-NR^{A4}C(=NR^{E4})NR^{A4}R^{B4}$, $-S(O)_rR^{A4}$, $-S(O)(=NR^{E4})R^{B4}$, $-N=S(O)R^{A4}R^{B4}$, $-S(O)_2OR^{A4}$, $-OS(O)_2R^{A4}$, $-NR^{A4}S(O)_rR^{B4}$, $-NR^{A4}S(O)(=NR^{E4})R^{B4}$, $-S(O)_rNR^{A4}R^{B4}$, $-S(O)(=NR^{E4})NR^{A4}R^{B4}$, $-NR^{A4}S(O)_2NR^{A4}R^{B4}$, $-NR^{A4}S(O)(=NR^{E4})NR^{A4}R^{B4}$, $-P(O)R^{A4}R^{B4}$ и $-P(O)(OR^{A4})(OR^{B4})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

или любые два из R^4 или «R^4 и R^{11}» или «R^4 и R^{12}» вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют C_{3-10} циклоалкил или гетероциклическое кольцо из 4-12 атомов, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X;

каждый R^5 независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A5}R^{B5}$, $-OR^{A5}$, $-C(O)R^{A5}$, $-C(=NR^{E5})R^{A5}$, $-C(=N-OR^{B5})R^{A5}$, $-C(O)OR^{A5}$, $-OC(O)R^{A5}$, $-C(O)NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}C(O)R^{B5}$, $-C(=NR^{E5})NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}C(=NR^{E5})R^{B5}$, $-OC(O)NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}C(O)OR^{B5}$, $-NR^{A5}C(O)NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}C(S)NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}C(=NR^{E5})NR^{A5}R^{B5}$, $-S(O)_rR^{A5}$, $-S(O)(=NR^{E5})R^{B5}$, $-N=S(O)R^{A5}R^{B5}$, $-S(O)_2OR^{A5}$, $-OS(O)_2R^{A5}$, $-NR^{A5}S(O)_rR^{B5}$, $-NR^{A5}S(O)(=NR^{E5})R^{B5}$, $-S(O)_rNR^{A5}R^{B5}$, $-S(O)(=NR^{E5})NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}S(O)_2NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}S(O)(=NR^{E5})NR^{A5}R^{B5}$, $-P(O)R^{A5}R^{B5}$ и $-P(O)(OR^{A5})(OR^{B5})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

или любые два из R^5 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, формируют C_{3-10} циклоалкил или гетероциклическое кольцо из 4-12 атомов, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X;

каждый R^6 независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A6}R^{B6}$, $-OR^{A6}$, $-C(O)R^{A6}$, $-C(=NR^{E6})R^{A6}$, $-C(=N-OR^{B6})R^{A6}$, $-C(O)OR^{A6}$, $-OC(O)R^{A6}$, $-C(O)NR^{A6}R^{B6}$, $-NR^{A6}C(O)R^{B6}$, $-C(=NR^{E6})NR^{A6}R^{B6}$, $-NR^{A6}C(=NR^{E6})R^{B6}$, $-OC(O)NR^{A6}R^{B6}$, $-NR^{A6}C(O)OR^{B6}$, $-NR^{A6}C(O)NR^{A6}R^{B6}$, $-NR^{A6}C(S)NR^{A6}R^{B6}$, $-NR^{A6}C(=NR^{E6})NR^{A6}R^{B6}$, $-S(O)_rR^{A6}$, $-S(O)(=NR^{E6})R^{B6}$, $-N=S(O)R^{A6}R^{B6}$, $-S(O)_2OR^{A6}$, $-OS(O)_2R^{A6}$, $-NR^{A6}S(O)_rR^{B6}$, $-NR^{A6}S(O)(=NR^{E6})R^{B6}$, $-S(O)_rNR^{A6}R^{B6}$, $-S(O)(=NR^{E6})NR^{A6}R^{B6}$, $-NR^{A6}S(O)_2NR^{A6}R^{B6}$, $-NR^{A6}S(O)(=NR^{E6})NR^{A6}R^{B6}$, $-P(O)R^{A6}R^{B6}$ и $-P(O)(OR^{A6})(OR^{B6})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

или любые два из R^6 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, формируют C_{3-10} циклоалкил или гетероциклическое кольцо из 4-12 атомов, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X;

каждый R^7 независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A7}R^{B7}$, $-OR^{A7}$, $-C(O)R^{A7}$, $-C(=NR^{E7})R^{A7}$, $-C(=N-OR^{B7})R^{A7}$, $-C(O)OR^{A7}$, $-OC(O)R^{A7}$, $-C(O)NR^{A7}R^{B7}$, $-NR^{A7}C(O)R^{B7}$, $-C(=NR^{E7})NR^{A7}R^{B7}$, $-NR^{A7}C(=NR^{E7})R^{B7}$, $-OC(O)NR^{A7}R^{B7}$, $-NR^{A7}C(O)OR^{B7}$, $-NR^{A7}C(O)NR^{A7}R^{B7}$, $-NR^{A7}C(S)NR^{A7}R^{B7}$, $-NR^{A7}C(=NR^{E7})NR^{A7}R^{B7}$, $-S(O)_rR^{A7}$, $-S(O)(=NR^{E7})R^{B7}$, $-N=S(O)R^{A7}R^{B7}$, $-S(O)_2OR^{A7}$, $-OS(O)_2R^{A7}$, $-NR^{A7}S(O)_rR^{B7}$, $-NR^{A7}S(O)(=NR^{E7})R^{B7}$, $-S(O)_rNR^{A7}R^{B7}$, $-S(O)(=NR^{E7})NR^{A7}R^{B7}$, $-NR^{A7}S(O)_2NR^{A7}R^{B7}$, $-NR^{A7}S(O)(=NR^{E7})NR^{A7}R^{B7}$, $-P(O)R^{A7}R^{B7}$ и $-P(O)(OR^{A7})(OR^{B7})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

R^8 выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A8}R^{B8}$, $-OR^{A8}$, $-C(O)R^{A8}$, $-C(=NR^{E8})R^{A8}$, $-C(=N-OR^{B8})R^{A8}$, $-C(O)OR^{A8}$, $-OC(O)R^{A8}$, $-C(O)NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}C(O)R^{B8}$, $-C(=NR^{E8})NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}C(=NR^{E8})R^{B8}$, $-OC(O)NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}C(O)OR^{B8}$, $-NR^{A8}C(O)NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}C(S)NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}C(=NR^{E8})NR^{A8}R^{B8}$, $-S(O)_rR^{A8}$, $-S(O)(=NR^{E8})R^{B8}$, $-N=S(O)R^{A8}R^{B8}$, $-S(O)_2OR^{A8}$, $-OS(O)_2R^{A8}$, $-NR^{A8}S(O)_rR^{B8}$, -

$NR^{A8}S(O)(=NR^{E8})R^{B8}$, $-S(O)_rNR^{A8}R^{B8}$, $-S(O)(=NR^{E8})NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}S(O)_2NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}S(O)(=NR^{E8})NR^{A8}R^{B8}$, $-P(O)R^{A8}R^{B8}$ и $-P(O)(OR^{A8})(OR^{B8})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

или R^1 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют C_{5-10} циклоалкил или гетероциклическое кольцо из 5-12 атомов, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X;

R^9 выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A9}R^{B9}$, $-OR^{A9}$, $-C(O)R^{A9}$, $-C(=NR^{E9})R^{A9}$, $-C(=N\text{-}OR^{B9})R^{A9}$, $-C(O)OR^{A9}$, $-OC(O)R^{A9}$, $-C(O)NR^{A9}R^{B9}$, $-NR^{A9}C(O)R^{B9}$, $-C(=NR^{E9})NR^{A9}R^{B9}$, $-NR^{A9}C(=NR^{E9})R^{B9}$, $-OC(O)NR^{A9}R^{B9}$, $-NR^{A9}C(O)OR^{B9}$, $-NR^{A9}C(O)NR^{A9}R^{B9}$, $-NR^{A9}C(S)NR^{A9}R^{B9}$, $-NR^{A9}C(=NR^{E9})NR^{A9}R^{B9}$, $-S(O)_rR^{A9}$, $-S(O)(=NR^{E9})R^{B9}$, $-N=S(O)R^{A9}R^{B9}$, $-S(O)_2OR^{A9}$, $-OS(O)_2R^{A9}$, $-NR^{A9}S(O)_rR^{B9}$, $-NR^{A9}S(O)(=NR^{E9})R^{B9}$, $-S(O)_rNR^{A9}R^{B9}$, $-S(O)(=NR^{E9})NR^{A9}R^{B9}$, $-NR^{A9}S(O)_2NR^{A9}R^{B9}$, $-NR^{A9}S(O)(=NR^{E9})NR^{A9}R^{B9}$, $-P(O)R^{A9}R^{B9}$ и $-P(O)(OR^{A9})(OR^{B9})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

R^{10} выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A10}R^{B10}$, $-OR^{A10}$, $-C(O)R^{A10}$, $-C(=NR^{E10})R^{A10}$, $-C(=N\text{-}OR^{B10})R^{A10}$, $-C(O)OR^{A10}$, $-OC(O)R^{A10}$, $-C(O)NR^{A10}R^{B10}$, $-NR^{A10}C(O)R^{B10}$, $-C(=NR^{E10})NR^{A10}R^{B10}$, $-NR^{A10}C(=NR^{E10})R^{B10}$, $-OC(O)NR^{A10}R^{B10}$, $-NR^{A10}C(O)OR^{B10}$, $-NR^{A10}C(O)NR^{A10}R^{B10}$, $-NR^{A10}C(S)NR^{A10}R^{B10}$, $-NR^{A10}C(=NR^{E10})NR^{A10}R^{B10}$, $-S(O)_rR^{A10}$, $-S(O)(=NR^{E10})R^{B10}$, $-N=S(O)R^{A10}R^{B10}$, $-S(O)_2OR^{A10}$, $-OS(O)_2R^{A10}$, $-NR^{A10}S(O)_rR^{B10}$, $-NR^{A10}S(O)(=NR^{E10})R^{B10}$, $-S(O)_rNR^{A10}R^{B10}$, $-S(O)(=NR^{E10})NR^{A10}R^{B10}$, $-NR^{A10}S(O)_2NR^{A10}R^{B10}$, $-NR^{A10}S(O)(=NR^{E10})NR^{A10}R^{B10}$, $-P(O)R^{A10}R^{B10}$ и $-P(O)(OR^{A10})(OR^{B10})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

R^{11} выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A11}R^{B11}$, $-OR^{A11}$, $-C(O)R^{A11}$, $-C(=NR^{E11})R^{A11}$, $-C(=N\text{-}OR^{B11})R^{A11}$, $-C(O)OR^{A11}$, $-OC(O)R^{A11}$, $-C(O)NR^{A11}R^{B11}$, -

$NR^{A11}C(O)R^{B11}$, $-C(=NR^{E11})NR^{A11}R^{B11}$, $-NR^{A11}C(=NR^{E11})R^{B11}$, $-OC(O)NR^{A11}R^{B11}$, $-NR^{A11}C(O)OR^{B11}$, $-NR^{A11}C(O)NR^{A11}R^{B11}$, $-NR^{A11}C(S)NR^{A11}R^{B11}$, $-NR^{A11}C(=NR^{E11})NR^{A11}R^{B11}$, $-S(O)_rR^{A11}$, $-S(O)(=NR^{E11})R^{B11}$, $-N=S(O)R^{A11}R^{B11}$, $-S(O)_2OR^{A11}$, $-OS(O)_2R^{A11}$, $-NR^{A11}S(O)_rR^{B11}$, $-NR^{A11}S(O)(=NR^{E11})R^{B11}$, $-S(O)_rNR^{A11}R^{B11}$, $-S(O)(=NR^{E11})NR^{A11}R^{B11}$, $-NR^{A11}S(O)_2NR^{A11}R^{B11}$, $-NR^{A11}S(O)(=NR^{E11})NR^{A11}R^{B11}$, $-P(O)R^{A11}R^{B11}$ и $-P(O)(OR^{A11})(OR^{B11})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

R^{12} выбран из водорода, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, $-C(O)R^{A12}$, $-C(=NR^{E12})R^{A12}$, $-C(=N\text{-}OR^{B12})R^{A12}$, $-C(O)OR^{A12}$, $-C(O)NR^{A12}R^{B12}$, $-C(=NR^{E12})NR^{A12}R^{B12}$, $-S(O)_rR^{A12}$, $-S(O)(=NR^{E12})R^{B12}$, $-S(O)_2OR^{A12}$, $-S(O)_rNR^{A12}R^{B12}$, $-S(O)(=NR^{E12})NR^{A12}R^{B12}$, $-P(O)R^{A12}R^{B12}$ и $-P(O)(OR^{A12})(OR^{B12})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

каждый R^{A0}, R^{A1}, R^{A4}, R^{A5}, R^{A6}, R^{A7}, R^{A8}, R^{A9}, R^{A10}, R^{A11}, R^{A12}, R^{B1}, R^{B4}, R^{B5}, R^{B6}, R^{B7}, R^{B8}, R^{B9}, R^{B10}, R^{B11} и R^{B12} независимо выбраны из водорода, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила и гетероарил-C_{1-4} алкила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

или «R^{A1} и R^{B1}» или «R^{A4} и R^{B4}» или «R^{A5} и R^{B5}» или «R^{A6} и R^{B6}» или «R^{A7} и R^{B7}» или «R^{A8} и R^{B8}» или «R^{A9} и R^{B9}» или «R^{A10} и R^{B10}» или «R^{A11} и R^{B11}» или «R^{A12} и R^{B12}» вместе с атомом(атомами), к которому(которым) они присоединены, формируют гетероциклическое кольцо из 4-12 атомов, содержащее 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X;

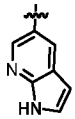
каждый R^{C0} и R^{D0} независимо выбраны из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила и гетероарил-C_{1-4} алкила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

или каждые «R^{C0} и R^{D0}» вместе с атомом(атомами) углерода, к которому(которым) они присоединены, формируют 3-12-членное кольцо, содержащее 0, 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X;

каждый R^{E1}, R^{E4}, R^{E5}, R^{E6}, R^{E7}, R^{E8}, R^{E9}, R^{E10}, R^{E11} и R^{E12} независимо выбраны из водорода, C_{1-10} алкила, CN, NO_2, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-S(O)_rR^{a1}$, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)OR^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{b1}$ и $-S(O)_rNR^{a1}R^{b1}$, где алкил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

каждый R^X независимо выбран из водорода, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, галогена, CN, NO_2, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)R^{a1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(=NR^{e1})R^{a1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(=N\text{-}OR^{b1})R^{a1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOC(O)R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(=NR^{e1})R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOC(O)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(S)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)(=NR^{e1})R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tN{=}S(O)R^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_2OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOS(O)_2R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)_rR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)(=NR^{e1})R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rNR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tP(O)R^{a1}R^{b1}$ и $-(CR^{c1}R^{d1})_tP(O)(OR^{a1})(OR^{b1})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y;

где

в том случае, когда X^1 представляет собой CR^8, X^2 представляет собой CR^9, X^3 представляет собой CR^{10}, R^1 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют C_{5-10} циклоалкил или гетероциклическое кольцо из 5-12 атомов, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X, и L^1 выбран из $-(CR^{C0}R^{D0})_uNR^{A0}(CR^{C0}R^{D0})_t-$, L^2 выбран из связи, $-(CR^{C0}R^{D0})_uO(CR^{C0}R^{D0})_t-$, $-(CR^{C0}R^{D0})_uS(O)_r(CR^{C0}R^{D0})_t-$, где в том случае, когда L^2 представляет собой -O-, и R^2 представляет собой  , каждый заместитель R^X в R^2 выбран из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила,

гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, галогена, CN, NO_2, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)R^{a1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(=NR^{e1})R^{a1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(=N\text{-}OR^{b1})R^{a1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOC(O)R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(=NR^{e1})R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOC(O)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(S)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)(=NR^{e1})R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tN=S(O)R^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_2OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOS(O)_2R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)_rR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)(=NR^{e1})R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rNR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tP(O)R^{a1}R^{b1}$ и $-(CR^{c1}R^{d1})_tP(O)(OR^{a1})(OR^{b1})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y;

в том случае, когда X^1 представляет собой CR^8, X^2 представляет собой CR^9, X^3 представляет собой CR^{10}, и R^1 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, не формируют кольцо, A представляет собой CH, W выбран из $-CR^{11}-$, и L^2 выбран из $-(CR^{C0}R^{D0})_uO(CR^{C0}R^{D0})_t-$ и $-(CR^{C0}R^{D0})_uS(O)_r(CR^{C0}R^{D0})_t-$;

каждый R^{a1} и каждый R^{b1} независимо выбраны из водорода, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила и гетероарил-C_{1-4} алкила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y;

или R^{a1} и R^{b1} вместе с атомом(атомами), к которому(которым) они присоединены, формируют гетероциклическое кольцо из 4-12 атомов, содержащее 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^Y;

каждый R^{c1} и каждый R^{d1} независимо выбраны из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила и гетероарил-C_{1-4} алкила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y;

или R^{c1} и R^{d1} вместе с атомом(атомами) углерода, к которому(которым) они присоединены, формируют кольцо из 3-12 атомов, содержащее 0, 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^Y;

каждый R^{e1} независимо выбран из водорода, C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-OR^{a2}$, $-SR^{a2}$, $-S(O)_rR^{a2}$, $-C(O)R^{a2}$, $-C(O)OR^{a2}$, $-S(O)_rNR^{a2}R^{b2}$ и $-C(O)NR^{a2}R^{b2}$;

каждый R^Y независимо выбран из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, галогена, CN, NO_2, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tOR^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(O)R^{a2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(=NR^{e2})R^{a2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(=N\text{-}OR^{b2})R^{a2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(O)OR^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tOC(O)R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(O)NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(O)R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(=NR^{e2})R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tOC(O)NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(O)OR^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(O)NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(S)NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)_rR^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tN{=}S(O)R^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)_2OR^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tOS(O)_2R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)_rR^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)_rNR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)_2NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tP(O)R^{a2}R^{b2}$ и $-(CR^{c2}R^{d2})_tP(O)(OR^{a2})(OR^{b2})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из OH, CN, амино, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{1-10} алкокси, C_{3-10} циклоалкокси, C_{1-10} алкилтио, C_{3-10} циклоалкилтио, C_{1-10} алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино и ди(C_{1-10} алкил)амино;

каждый R^{a2} и каждый R^{b2} независимо выбраны из водорода, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, C_{1-10} алкокси, C_{3-10} циклоалкокси, C_{1-10} алкилтио, C_{3-10} циклоалкилтио, C_{1-10} алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино, ди(C_{1-10} алкил)амино, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила и гетероарил-C_{1-4} алкила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, алкокси, циклоалкокси, алкилтио, циклоалкилтио, алкиламино, циклоалкиламино, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, CN, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, OH, C_{1-10} алкокси, C_{3-10}

циклоалкокси, C_{1-10} алкилтио, C_{3-10} циклоалкилтио, амино, C_{1-10} алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино и ди(C_{1-10} алкил)амино;

или R^{a2} и R^{b2} вместе с атомом(атомами), к которому(которым) они присоединены, формируют гетероциклическое кольцо из 4-12 атомов, содержащее 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, OH, C_{1-10} алкокси, C_{3-10} циклоалкокси, C_{1-10} алкилтио, C_{3-10} циклоалкилтио, амино, C_{1-10} алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино и ди(C_{1-10} алкил)амино;

каждый R^{c2} и каждый R^{d2} независимо выбраны из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, C_{1-10} алкокси, C_{3-10} циклоалкокси, C_{1-10} алкилтио, C_{3-10} циклоалкилтио, C_{1-10} алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино, ди(C_{1-10} алкил)амино, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила и гетероарил-C_{1-4} алкила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, алкокси, циклоалкокси, алкилтио, циклоалкилтио, алкиламино, циклоалкиламино, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, CN, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, OH, C_{1-10} алкокси, C_{3-10} циклоалкокси, C_{1-10} алкилтио, C_{3-10} циклоалкилтио, амино, C_{1-10} алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино и ди(C_{1-10} алкил)амино;

или R^{c2} и R^{d2} вместе с атомом(атомами) углерода, к которому(которым) они присоединены, формируют кольцо из 3-12 атомов, содержащее 0, 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенное 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, OH, C_{1-10} алкокси, C_{3-10} циклоалкокси, C_{1-10} алкилтио, C_{3-10} циклоалкилтио, амино, C_{1-10} алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино и ди(C_{1-10} алкил)амино;

каждый R^{e2} независимо выбран из водорода, CN, NO_2, C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, C_{1-10} алкокси, C_{3-10} циклоалкокси, -C(O)C_{1-4} алкила, -C(O)C_{3-10} циклоалкила, -C(O)OC_{1-4} алкила, -C(O)OC_{3-10} циклоалкила, -C(O)N(C_{1-4} алкил)$_2$, -C(O)N(C_{3-10} циклоалкил)$_2$, -S(O)$_2$$C_{1-4}$ алкил, -S(O)$_2$$C_{3-10}$ циклоалкила, -S(O)$_2$N(C_{1-4} алкил)$_2$ и -S(O)$_2$N(C_{3-10} циклоалкил)$_2$;

m, m1, m2, n, n1, n2, p, p1, p2 и q независимо выбраны из 0, 1, 2 и 3;

каждый r независимо выбран из 0, 1 и 2;

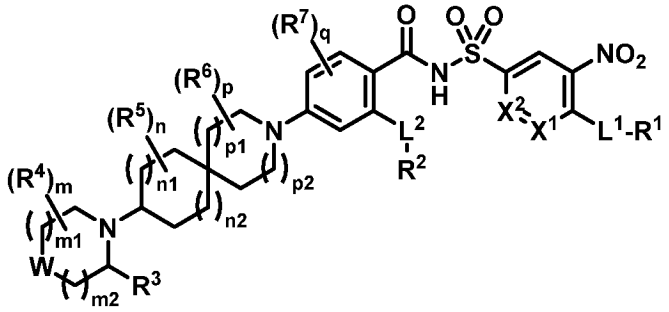
каждый t независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4;

каждый u независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4.

[10] Согласно другому аспекту, в настоящем документе раскрыто соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где по меньшей мере один из X^1, X^2 и X^3 представляет собой N.

[11] Согласно другому аспекту, в настоящем документе раскрыто соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль,

где X^3 представляет собой CH, A представляет собой N, B представляет собой CH, Z представляет собой N, Y^1, Y^2 и Y^3 представляют собой CH, представленное формулой (II)



(II),

где

X^1 выбран из N и CR^8, Y выбран из N и CR^9, где по меньшей мере один из X^1 и X^2 представляет собой N; W выбран из $-CR^{11}-$, $-NR^{12}-$, -O- и $-S(O)_r-$; значения L^1, L^2, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, m, m1, m2, n, n1, n2, p, p1, p2 и q определены в формуле (I).

[12] Согласно еще одному аспекту, настоящее раскрытие относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (I) или по меньшей мере одну его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[13] Согласно еще одному аспекту, настоящее раскрытие относится к способам модулирования Bcl-2, включающим в себя введение в систему или субъекту, нуждающимся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или содержащей их фармацевтической композиции, модулируя тем самым упомянутый Bcl-2.

[14] Согласно еще одному аспекту, раскрыт способ лечения, облегчения или предупреждения состояния, которое отвечает на ингибирование Bcl-2, включающий в себя введение в систему или субъекту, нуждающимся в таком лечении, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или содержащей их фармацевтической композиции, и необязательно в комбинации со вторым терапевтическим средством, обеспечивая тем самым лечение упомянутого состояния.

[15] В качестве альтернативы, настоящее раскрытие относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения состояния, опосредованного Bcl-2. Согласно отдельным вариантам осуществления, соединения согласно настоящему раскрытию могут применяться отдельно или в комбинации со вторым терапевтически средством для лечения состояния, опосредованного Bcl-2.

[16] В качестве альтернативы, раскрыто соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для лечения состояния, опосредованного Bcl-2.

[17] Более определенно, состояние согласно настоящему документу включает в себя без ограничения аутоиммунное заболевание, реакцию «трансплантат против хозяина», инфекционное заболевание или нарушение пролиферации клеток.

[18] Кроме того, настоящее раскрытие относится к способам лечения нарушения пролиферации клеток, включающим в себя введение в систему или субъекту, нуждающимся в таком лечении, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или содержащей их фармацевтической композиции, и необязательно в комбинации со вторым терапевтическим средством, обеспечивая тем самым лечение указанного состояния.

[19] В качестве альтернативы, настоящее раскрытие относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения нарушения пролиферации клеток. Согласно отдельным примерам, соединения согласно настоящему раскрытию могут применяться отдельно или в комбинации с химиотерапевтическим средством для лечения нарушения пролиферации клеток.

[20] Более определенно, нарушение пролиферации клеток, раскрытое в настоящем документе, включает в себя без ограничения лимфому, остеосаркому, меланому или опухоль молочной железы, почки, предстательной железы, колоректальную опухоль, опухоль щитовидной железы, яичника, поджелудочной железы, нервной системы, легкого, матки или желудочно-кишечного тракта.

[21] В указанных выше способах применения соединений согласно настоящему раскрытию соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль может вводиться в систему, содержащую клетки или ткани, или субъекту, включая субъекта-млекопитающего, такого как человек или животное.

Некоторая терминология

[22] Если не указано иное, то все технические и научные термины, использованные в настоящем документе, характеризуются тем же значением, что и

общепринятое специалистом в области техники, к которой принадлежит заявленный предмет. Если не указано иное, то все патенты, заявки на выдачу патента, опубликованные материалы, на которые приводятся ссылки по тексту настоящего документа, включены во всей их полноте посредством ссылки. В том случае, если для терминов, приведенных в настоящем документе, существует множество определений, то определения, приведенные в данном разделе, имеют преимущественную силу.

[23] Следует понимать, что последующее общее описание и последующее подробное раскрытие являются лишь пояснительными и не являются ограничивающими какой-либо заявленный предмет. Если специальным образом не указано иное, то в настоящей заявке использование формы единственного числа включает в себя формы множественного числа. Следует отметить, что если контекстом явно не предписано иное, то используемые в раскрытии и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа «a», «an» и «the» включают в себя формы множественного числа. Также следует отметить, что если не указано иное, то использование союза «или» означает «и/или». Кроме того, использование термина «включая в себя», а также других форм, таких как «включают в себя», «включает в себя» и «включающий в себя», является неограничивающим. По аналогии, использование термина «содержащий», а также других форм, таких как «содержат», «содержит» и «содержащий», является неограничивающим.

[24] Если не указано иное, то применяются способы масс-спектроскопии, ЯМР, HPLC, ИК, спектроскопии в УФ-видимой области и фармакологии, традиционно используемые в данной области техники. Если не приведены конкретные определения, то номенклатура, используемая в аналитической химии, синтетической органической химии и медицинской и фармацевтической химии, и относящиеся к ним лабораторные процедуры и методики, описанные в настоящем документе, соответствуют известным из уровня техники. Стандартные методики могут применяться для химического синтеза, химического анализа, фармацевтического приготовления, приготовления лекарственной формы, доставки и лечения пациентов. Методики осуществления взаимодействий и очистки могут осуществляться, например, с использованием указаний производителей к наборам или в общепринятом в данной области техники варианте, или как это описано в настоящем документе. Вышеупомянутые методики и процедуры, как правило, могут осуществляться с использованием общепринятых способов, хорошо известных в данной области техники, или как описано в различных общих или более конкретных ссылках, процитированных и рассмотренных по тексту настоящего раскрытия. По тексту настоящего раскрытия, группы и их заместители могут быть выбраны специалистом в данной области техники с целью обеспечения стабильных фрагментов и соединений.

[25] Если заместители указаны их традиционными химическими формулами, написанными слева направо, то они в равной мере охватывают химически идентичные заместители, которые являются результатом записи структуры справа налево. В качестве неограничивающего примера, CH_2O эквивалентен OCH_2.

[26] Термин «замещенный» означает, что атом водорода заменен заместителем. Следует понимать, что замещение по указанному атому ограничивается валентностью.

[27] Используемый в настоящем документе термин «C_{i-j}» или «i-j-членный» означает, что фрагмент содержит i-j атомов углерода или i-j атомов. Например, «C_{1-6} алкил» означает, что упомянутый алкил содержит 1-6 атомов углерода. По аналогии, C_{3-10} циклоалкил означает, что упомянутый циклоалкил содержит 3-10 атомов углерода.

[28] Если любая переменная (например R) встречается в структуре соединения более одного раза, то она подлежит определению независимо для каждого случая. Поэтому, например, если группа замещена 0-2 R, то группа может быть необязательно замещена R в количестве до двух, и в каждом случае R имеет самостоятельный вариант выбора. Кроме того, комбинация заместителей и/или их вариантов разрешена только в том случае, если такая комбинация приводит к стабильному соединению.

[29] Выражение «один или несколько» или «по меньшей мере один» относится к одному, двум, трем, четырем, пяти, шести, семи, восьми, девяти или более.

[30] Если не указано иное, то термин «гетеро» означает гетероатом или радикал гетероатома (т. е. радикал, содержащий гетероатом), т. е. атомы, отличные от атомов углерода и водорода, или радикал, содержащий такие атомы. Предпочтительно, гетероатом(ы) независимо выбран(ы) из группы, состоящей из O, N, S, P, и т. п. В варианте осуществления, где вовлечены два или несколько гетероатомов, указанные два или несколько гетероатомов могут быть одинаковыми, или два или несколько гетероатомов могут быть частично или полностью различными.

[31] Термин «алкил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к разветвленным или неразветвленным насыщенным алифатическим углеводородным группам, содержащим указанное число атомов углерода. Если не указано иное, то «алкил» относится к C_{1-10} алкилу. Например, C_{1-6}, как в «C_{1-6} алкил», по определению включает в себя группы, содержащие 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода в линейной или разветвленной конфигурации. Например, «C_{1-8} алкил» включает в себя без ограничения метил, этил, *н*-пропил, изопропил, *н*-бутил, *трет*-бутил, изобутил, пентил, гексил, гептил и октил.

[32] Термин «циклоалкил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к насыщенной моноциклической или полициклической (например,

бициклической или трициклической) углеводородной кольцевой системе, обычно содержащей от 3 до 16 кольцевых атомов. Все кольцевые атомы циклоалкила представляют собой атомы углерода, и циклоалкил не содержит гетероатомов и двойных связей. В полициклическом циклоалкиле, два или долее колец могут быть конденсированы или связаны вместе мостиковой связью или спиросвязью. Примеры моноциклических кольцевых систем включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Связанный мостиковой связью циклоалкил представляет собой полициклическую кольцевую систему из 3-10 атомов углерода, которая содержит один или два алкиленовых мостика, причем каждый алкиленовый мостик состоит из одного, двух или трех атомов углерода, каждый из которых связывает два несмежных атома углерода кольцевой системы. Циклоалкил может быть конденсирован с арильной или гетероарильной группой. Согласно некоторым вариантам осуществления, циклоалкил является бензо-конденсированным. Типичные примеры таких связанных мостиковой связью циклоалкильных кольцевых систем включают в себя без ограничения бицикло[3.1.1]гептан, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан, бицикло[3.2.2]нонан, бицикло[3.3.1]нонан, бицикло[4.2.1]нонан, трицикло[3.3.1.03,7]нонан и трицикло[3.3.1.13,7]декан (адамантан). Моноциклический или связанный мостиковой связью циклоалкил может быть присоединен к основному фрагменту молекулы посредством любого способного к замещению атома, содержащегося в кольцевой системе.

[33] Термин «алкенил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к неразветвленному, разветвленному или циклическому неароматическому углеводородному радикалу, содержащему 2-10 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Согласно некоторым вариантам осуществления, «циклический» относится к моноциклическому или полициклическому алкенилу. В полициклическом алкениле два или более колец могут быть конденсированы или связаны вместе мостиковой связью или спиросвязью. Согласно некоторым вариантам осуществления, присутствует одна углерод-углеродная двойная связь, и могут присутствовать до четырех неароматических углерод-углеродных двойных связей. Таким образом, «C_{2-6} алкенил» означает алкенильный радикал, содержащий 2-6 атомов углерода. Алкенильные группы включают в себя без ограничения этенил, пропенил, бутенил, 2-метилбутенил и циклогексенил. Неразветвленная, разветвленная или циклическая часть алкенильной группы может содержать двойные связи и может быть замещена, если имеется указание на замещенную алкенильную группу.

[34] Термин «алкинил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к неразветвленному, разветвленному или циклическому углеводородному радикалу, содержащему 2-10 атомов углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Согласно некоторым вариантам осуществления, могут присутствовать до трех углерод-углеродных тройных связей. Таким образом, «C_{2-6} алкинил» означает алкинильный радикал, содержащий 2-6 атомов углерода. Алкинильные группы включают в себя без ограничения этинил, пропинил, бутинил и 3-метилбутинил. Неразветвленная, разветвленная или циклическая часть алкинильной группы может содержать тройные связи и может быть замещена, если имеется указание на замещенную алкинильную группу.

[35] Термин «галоген» (или «галогено») относится к фтору, хлору, брому и йоду.

[36] Термин «алкокси», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к определенному выше алкилу, который соединен одинарной связью с атомом кислорода. Точкой присоединения алкокси-радикала к молекуле является атом кислорода. Алкокси-радикал может быть описан как -O-алкил. Термин «C_{1-10} алкокси» относится к алкокси-радикалу из 1-10 атомов углерода, содержащему неразветвленные или разветвленные фрагменты. Алкоксигруппа включает в себя без ограничения метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, пентилокси, гексилокси, и т. п.

[37] Термин «циклоалкокси», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к определенному выше циклоалкилу, который соединен одинарной связью с атомом кислорода. Точкой присоединения циклоалкокси-радикала к молекуле является атом кислорода. Циклоалкокси-радикал может быть описан как -O-циклоалкил. «C_{3-10} циклоалкокси» относится к циклоалкокси-радикалу, содержащему 3-10 атомов углерода. Циклоалкокси может быть конденсирован с арильной или гетероарильной группой. Согласно некоторым вариантам осуществления, циклоалкокси является бензо-конденсированным. Циклоалкоксигруппа включает в себя без ограничения циклопропокси, циклобутокси, циклопентилокси, циклогексилокси, и т. п.

[38] Термин «алкилтио», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к определенному выше алкильному радикалу, который соединен одинарной связью с атомом серы. Точкой присоединения алкилтио-радикала к молекуле является атом серы. Алкилтио-радикал может быть описан как -S-алкил. Термин «C_{1-10} алкилтио» относится к алкилтио-радикалу из 1-10 атомов углерода, содержащему неразветвленные или разветвленные фрагменты. Алкилтиогруппа включает в себя без ограничения метилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, бутилтио, гексилтио, и т. п.

[39] Термин «циклоалкилтио», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к определенному выше циклоалкилу, который соединен одинарной связью с атомом серы. Точкой присоединения циклоалкилтио-радикала к молекуле является атом серы. Циклоалкилтио-радикал может быть описан как -S-циклоалкил. «C_{3-10} циклоалкилтио» относится к циклоалкилтио-радикалу, содержащему 3-10 атомов углерода. Циклоалкилтио может быть конденсирован с арильной или гетероарильной группой. Согласно некоторым вариантам осуществления, циклоалкилтио является бензо-конденсированным. Циклоалкилтиогруппа включает в себя без ограничения циклопропилтио, циклобутилтио, циклогексилтио, и т. п.

[40] Термин «алкиламино», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к определенному выше алкилу, который соединен одинарной связью с атомом азота. Точкой присоединения алкиламино-радикала к молекуле является атом азота. Алкиламино-радикал может быть описан как -NH(алкил). Термин «C_{1-10} алкиламино» относится к циклоалкиламино-радикалу из 1-10 атомов углерода, содержащему неразветвленные или разветвленные фрагменты. Алкиламиногруппа включает в себя без ограничения метиламино, этиламино, пропиламино, изопропиламино, бутиламино, гексиламино, и т. п.

[41] Термин «циклоалкиламино», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к определенному выше циклоалкилу, который соединен одинарной связью с атомом азота. Точкой присоединения циклоалкиламино-радикала к молекуле является атом азота. Циклоалкиламино-радикал может быть описан как -NH(циклоалкил). «C_{3-10} циклоалкиламино» относится к циклоалкиламино-радикалу, содержащему 3-10 атомов углерода. Циклоалкиламино может быть конденсирован с арильной или гетероарильной группой. Согласно некоторым вариантам осуществления, циклоалкиламино является бензо-конденсированным. Циклоалкиламиногруппа включает в себя без ограничения циклопропиламино, циклобутиламино, циклогексиламино, и т. п.

[42] Термин «ди(алкил)амино», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к двум определенным выше алкилам, которые соединены одинарной связью с атомом азота. Точкой присоединения ди(алкил)амино-радикала к молекуле является атом азота. Ди(алкил)амино-радикал может быть описан как -N(алкил)$_2$. Термин «ди(C_{1-10} алкил)амино» относится к ди(C_{1-10} алкил)амино-радикалу, где каждый алкильный радикал независимо содержит 1-10 атомов углерода, содержащему неразветвленные или разветвленные фрагменты.

[43] Термин «арил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к одновалентной, моноциклической, бициклической или

трициклической ароматической углеводородной кольцевой системе, содержащей 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 атомов углерода («C_{6-14} арильная» группа), в частности кольцо, содержащее 6 атомов углерода («C_6 арильная» группа), например фенильная группа; или кольцо, содержащее 10 атомов углерода («C_{10} арильная» группа), например, нафтильная группа; или кольцо, содержащее 14 атомов углерода («C_{14} арильная» группа), например, антранильная группа. Арил может быть конденсирован с циклоалкильной или гетероциклической группой.

[44] Двухвалентные радикалы, сформированные из замещенных бензольных производных, и содержащие свободные валентности на кольцевых атомах, называют замещенными фенилен-радикалами. Двухвалентные радикалы, полученные из одновалентных полициклических углеводородных радикалов, чьи названия заканчиваются на «-ил» путем удаления одного атома водорода от атома углерода со свободной валентностью, именуют путем удаления «-ил» и добавления «-иден» к названию соответствующего одновалентного радикала, например, нафтильную группу с двумя точками присоединения называют нафтилиденом.

[45] Термин «гетероарил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к одновалентной моноциклической, бициклической или трициклической ароматической кольцевой системе, содержащей 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 кольцевых атомов («5-14-членная гетероарильная» группа), в частности 5 или 6 или 9 или 10 атомов, и которая содержит по меньшей мере один гетероатом, которые могут быть одинаковыми или разными, причем упомянутый гетероатом выбран из N, O и S. Гетероарил может быть конденсирован с циклоалкильной или гетероциклической группой. Согласно некоторым вариантам осуществления, «гетероарил» относится к

5-8-членному моноциклическому ароматическому кольцу, содержащему один или несколько, например, от 1 до 4, или, согласно некоторым вариантам осуществления, от 1 до 3, гетероатомов, выбранных из N, O и S, а оставшиеся кольцевые атомы представляют собой атомы углерода; или

8-12-членной бициклической ароматической кольцевой системе, содержащей один или несколько, например, от 1 до 6, или, согласно некоторым вариантам осуществления, от 1 до 4, или, согласно некоторым вариантам осуществления, от 1 до 3, гетероатомов, выбранных из N, O и S, а оставшиеся кольцевые атомы представляют собой атомы углерода; или

11-14-членной бициклической ароматической кольцевой системе, содержащей один или несколько, например, от 1 до 8, или, согласно некоторым вариантам осуществления, от 1 до 6, или, согласно некоторым вариантам осуществления, от 1 до 4,

или, согласно некоторым вариантам осуществления, от 1 до 3, гетероатомов, выбранных из N, O и S, а оставшиеся кольцевые атомы представляют собой атомы углерода.

[46] Если общее число атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, то указанные гетероатомы не являются смежными по отношению друг к другу. Согласно некоторым вариантам осуществления, общее число атомов S и O в гетероарильной группе не превышает 2. Согласно некоторым вариантам осуществления, общее число атомов S и O в ароматическом гетероцикле не превышает 1.

[47] Примеры гетероарильных групп включают в себя без ограничения пирид-2-ил, пирид-3-ил, пирид-4-ил, пиразин-2-ил, пиразин-3-ил, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил, пиримидин-5-ил, пиримидин-6-ил, пиразол-1-ил, пиразол-3-ил, пиразол-4-ил, пиразол-5-ил, имидазол-1-ил, имидазол-2-ил, имидазол-4-ил, имидазол-5-ил, пиридазинил, триазинил, пирролил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, тиенил, фурил.

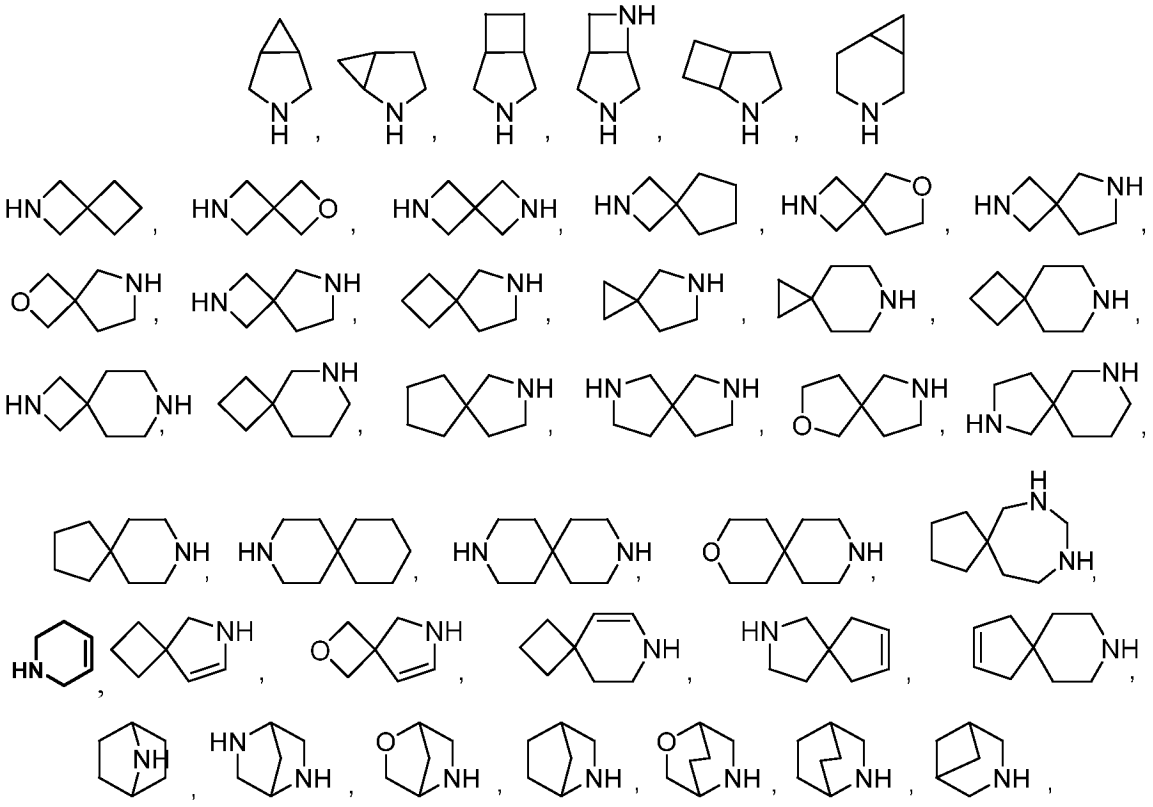
[48] Дополнительные гетероарильные группы включают в себя без ограничения индолил, бензотиенил, бензофурил, бензоимидазолил, бензотриазолил, хиноксалинил, хинолинил и изохинолинил. Также понимают, что «гетероарил» включает в себя N-оксидное производное любого азот-содержащего гетероарила.

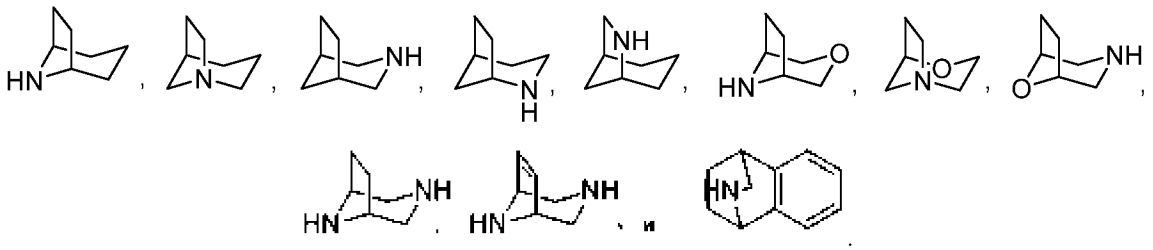
[49] Двухвалентные радикалы, полученные из одновалентных гетероарильных радикалов, чьи названия заканчиваются на «-ил» путем удаления одного атома водорода от атома со свободной валентностью, именуют путем добавления «-иден» к названию соответствующего одновалентного радикала, например, пиридильную группу с двумя точками присоединения называют пиридилиден.

[50] Термин «гетероцикл», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами (и его вариации, такие как «гетероциклический» или «гетероциклил»), в широком смысле относится к насыщенной или ненасыщенной моно- или полициклической (например, бициклической) алифатической кольцевой системе, обычно содержащей от 3 до 12 кольцевых атомов (например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, от 4 до 12, от 5 до 12, от 4 до 8, от 4 до 7, от 4 до 6, от 5 до 6 или от 7 до 9 кольцевых атомов), где по меньшей мере один (например 2, 3 или 4) кольцевой атом представляет собой гетероатом, независимо выбранный из O, S, N и P (предпочтительно O, S, N). В полициклическом гетероцикле два или более колец могут быть конденсированы или связаны вместе мостиковой связью или спиросвязью. Гетероцикл может быть конденсирован с арильной или гетероарильной группой. Согласно некоторым вариантам осуществления, гетероцикл является бензо-конденсированным. Гетероцикл также включает в себя кольцевые системы, замещенные одним или несколькими оксо- или имино-фрагментами. Согласно

некоторым вариантам осуществления, атомы C, N, S и P в гетероциклическом кольце необязательно замещены оксо. Согласно некоторым вариантам осуществления, атомы C, S и P в гетероциклическом кольце необязательно замещены имино, и имино может быть незамещенным или замещенным. Точкой присоединения может являться атом углерода или гетероатом в гетероциклическом кольце при условии, что присоединение приводит к формированию стабильной структуры. Если гетероциклическое кольцо содержит заместители, то подразумевается, что заместители могут быть присоединены к любому атому в кольце, будь то гетероатом или атом углерода, при условии ,что результатом является стабильная химическая структура.

[51] Подходящие гетероциклы включают в себя, например, пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, имидазолидин-1-ил, имидазолидин-2-ил, имидазолидин-3-ил, имидазолидин-4-ил, имидазолидин-5-ил, пиразолидин-1-ил, пиразолидин-2-ил, пиразолидин-3-ил, пиразолидин-4-ил, пиразолидин-5-ил, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, пиперазин-1-ил, пиперазин-2-ил, пиперазин-3-ил, гексагидропиридазин-1-ил, гексагидропиридазин-3-ил и гексагидропиридазин-4-ил. Также предусмотрены морфолинильные группы, такие как морфолин-1-ил, морфолин-2-ил, морфолин-3-ил и морфолин-4-ил. Примеры гетероцикла с одним или несколькими оксо-фрагментами включают в себя без ограничения пиперидинил-N-оксид, морфолинил-N-оксид, 1-оксотиоморфолинил и 1,1-диоксотиоморфолинил. Бициклические гетероциклы включают в себя, например:





[52] Используемый в настоящем документе термин «арилалкил» относится к определенному выше алкильному фрагменту, замещенному определенной выше арильной группой. Иллюстративные арилалкил группы включают в себя без ограничения бензильную, фенэтильную и нафтилметильную группы. Согласно некоторым вариантам осуществления, арилалкильные группы содержат 7-20 или 7-11 атомов углерода. В случае, когда используется выражение «арил-C_{1-4} алкил», термин «C_{1-4}» относится к алкильной части фрагмента и не описывает число атомов в арильной части фрагмента.

[53] Используемый в настоящем документе термин «гетероциклилалкил» относится к определенному выше алкилу, замещенному определенным выше гетероциклилом. В случае, когда используется выражение «гетероциклил-C_{1-4} алкил», термин «C_{1-4}» относится к алкильной части фрагмента и не описывает число атомов в гетероциклильной части фрагмента.

[54] Используемый в настоящем документе термин «циклоалкилалкил» относится к определенному выше алкилу, замещенному определенным выше циклоалкилом. В случае, когда используется выражение «C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкил», термин «C_{3-10}» относится к циклоалкильной части фрагмента и не описывает число атомов в алкильной части фрагмента, и термин «C_{1-4}» относится к алкильной части фрагмента и не описывает число атомов в циклоалкильной части фрагмента.

[55] Используемый в настоящем документе термин «гетероарилалкил» относится к определенному выше алкилу, замещенному определенным выше гетероарилом. В случае, когда используется выражение «гетероарил-C_{1-4} алкил», термин «C_{1-4}» относится к алкильной части фрагмента и не описывает число атомов в гетероарильной части фрагмента.

[56] Во избежание разночтений, ссылка, например, на замещение алкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и/или гетероарила относится к замещению каждой их указанных групп в отдельности, а также к замещениям комбинаций из указанных групп. То есть в том случае, если R представляет собой арил-C_{1-4} алкил и может быть незамещенным или замещенным по меньшей мере одним заместителем, например одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из R^X, то следует понимать, что арильная часть может быть незамещенной или замещенной по меньшей

мере одним заместителем, например одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из R^X, и алкильная часть также может быть незамещенной или замещенной по меньшей мере одним заместителем, например одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо выбранными из R^X.

[57] Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к солям, приготовленным из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований или кислот, включая неорганические или органические основания и неорганические или органические кислоты. Соли, полученные из неорганических оснований, могут быть выбраны, например, из солей алюминия, аммония, кальция, меди, железа (III), железа (II), лития, магния, марганца (III), марганца (II), калия, натрия и цинка. Дополнительно, например, фармацевтически приемлемые соли, полученные из неорганических оснований, могут быть выбраны из солей аммония, кальция, магния, калия и натрия. Соли в твердой форме могут существовать в одной или нескольких кристаллических формах или полиморфах, и также могут находиться в форме сольватов, таких как гидраты. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических нетоксичных оснований, могут быть выбраны, например, из солей первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклических аминов и основных ионообменных смол, таких как аргинин, бетаин, кофеин, холин, N,N'-дибензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкамин, глюкозамин, гистидин, гидрабамин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминовые смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин и трипропиламин, трометамин.

[58] Если соединение, раскрытое в настоящем документе, представляет собой основание, то могут быть получены соли с использованием по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой нетоксичной кислоты, выбранной из неорганических и органических кислот. Такая кислота может быть выбрана, например, из уксусной, бензолсульфоновой, бензойной, камфорсульфоновой, лимонной, этансульфоновой, фумаровой, глюконовой, глутаминовой, бромистоводородной, хлористоводородной, изэтионовой, молочной, малеиновой, яблочной, миндальной, метансульфоновой, слизевой, азотной, памовой, пантотеновой, фосфорной, янтарной, серной, винной и *пара*-толуолсульфоновой кислот. Согласно некоторым вариантам осуществления, такая кислота может быть выбрана, например, из лимонной, бромистоводородной, хлористоводородной, малеиновой, фосфорной, серной, фумаровой и винной кислот.

[59] Следует понимать, что термины «введение» и/или «осуществление введения» соединения или фармацевтически приемлемой соли обозначают обеспечение индивидуума с установленной необходимостью в лечении соединением или его фармацевтически приемлемой солью.

[60] Термин «эффективное количество» означает количество соединения или фармацевтически приемлемой соли, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ со стороны ткани, системы, животного или человека, наблюдаемый исследователем, ветеринаром, лечащим врачом или другим практикующим врачом.

[61] Предполагается, что используемый в настоящем документе термин «композиция» охватывает продукт, содержащий указанные ингредиенты в указанных количествах, а также любой продукт, который прямо или опосредованно является результатом комбинирования указанных ингредиентов в указанных количествах. Предполагается, что применительно к фармацевтической композиции такой термин охватывает продукт, содержащий активный(ые) ингредиент(ы) и инертный(ые) ингредиент(ы), которые составляют носитель, а также любой продукт, который прямо или опосредованно является результатом комбинирования, комплексообразовании или агрегации любых двух или нескольких ингредиентов, или диссоциации одного или нескольких из ингредиентов, или других типов реакций или взаимодействий одного или нескольких из ингредиентов.

[62] Термин «фармацевтически приемлемый» подразумевается как совместимый с другими ингредиентами лекарственной и не являющийся неприемлемо опасным для его реципиента.

[63] Используемый в настоящем документе термин «субъект» применительно к индивидуумам, страдающим от нарушения, состояния, и т. п., охватывает млекопитающих и немлекопитающих. Примеры млекопитающих включают в себя без ограничения любого представителя класса Млекопитающих: людей, отличных от людей приматов, таких как шимпанзе, и других видов высших обезьян и обезьян; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки, и т. п. Примеры немлекопитающих включают в себя без ограничения птиц, рыб, и т. п. Согласно одному варианту осуществления способов и композиций, представленных в настоящем документе, млекопитающее представляет собой человека.

[64] Термин «лечить», «осуществление лечения» или «лечение» и другие грамматические эквиваленты, используемые в настоящем документе, включают в себя

улучшение, смягчение или облегчение заболевания или состояния, предупреждение дополнительных симптомов, облегчение или предупреждение основных метаболических причин симптомов, ингибирование заболевания или состояния, например, купирование развития заболевания или состояния, смягчение заболевания или состояния, индукцию регрессии заболевания или состояния, смягчение состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или остановку симптомов заболевания или состояния, и подразумеваются как включающие в себя профилактику. Указанные термины дополнительно включают в себя достижение терапевтического эффекта и/или профилактического эффекта. Под терапевтическим эффектом понимают эрадикацию или облегчение подвергаемого лечению основного нарушения. Кроме того, терапевтический эффект достигается посредством эрадикации или облегчения одного или нескольких из физиологических симптомов, ассоциированных с основным нарушением, так что у пациента наблюдается улучшение даже при условии, что пациент может все еще страдать от основного нарушения. Для профилактического эффекта композиции могут вводиться пациенту с риском развития конкретного заболевания, или пациенту, сообщающему об одном или нескольких физиологических симптомах заболевания, даже если диагностика данного заболевания могла быть не проведена.

[65] Термин «защитная группа» или «Pg» относится к заместителю, который может обычно использоваться для блокировки или защиты определенной функциональной группы при участии в реакциях других функциональных групп соединения. Например, «амино-защитная группа» представляет собой заместитель, присоединенный к аминогруппе, который блокирует или защищает функциональную аминогруппу соединения. Подходящие амино-защитные группы включают в себя без ограничения ацетил, трифторацетил, *трет*-бутоксикарбонил (BOC), бензилоксикарбонил (CBZ) и 9-флуоренилметиленоксикарбонил (Fmoc). По аналогии, «гидрокси-защитная группа» относится к заместителю гидроксигруппы, который блокирует или защищает функциональную гидроксигруппу соединения. Подходящие защитные группы включают в себя без ограничения ацетил и силил. «Карбокси-защитная группа» относится к заместителю карбоксигруппы, который блокирует или защищает функциональную карбоксигруппу соединения. Обычные карбокси-защитные группы включают в себя - $CH_2CH_2SO_2Ph$, цианоэтил, 2-(триметилсилил)этил, 2-(триметилсилил)этоксиметил, 2-(*пара*-толуолсульфонил)этил, 2-(*пара*-нитрофенилсульфенил)этил, 2-(дифенилфосфино)-этил, нитроэтил, и т. п. Для общего описания защитных групп и их применения см. документ T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, *John Wiley & Sons*, New York, 1991.

[66] Используемый в настоящем документе термин «NH-защитная группа» включает в себя без ограничения трихлорэтоксикарбонил, трибромэтоксикарбонил, бензилоксикарбонил, *пара*-нитробензилкарбонил, *орто*-бромбензилоксикарбонил, хлорацетил, дихлорацетил, трихлорацетил, трифторацетил, фенилацетил, формил, ацетил, бензоил, *трет*-амилоксикарбонил, *трет*-бутоксикарбонил, *пара*-метоксибензилоксикарбонил, 3,4-диметоксибензилоксикарбонил, 4-(фенилазо)бензилоксикарбонил, 2-фурфурилоксикарбонил, дифенилметоксикарбонил, 1,1-диметилпропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, фталоил, сукцинил, аланил, лейцил, 1-адамантилоксикарбонил, 8-хинолилоксикарбонил, бензил, дифенилметил, трифенилметил, 2-нитрофенилтио, метансульфонил, *пара*-толуолсульфонил, *N,N*-диметиламинометилен, бензилиден, 2-гидроксибензилиден, 2-гидрокси-5-хлорбензилиден, 2-гидрокси-1-нафтилметилен, 3-гидрокси-4-пиридилметилен, циклогексилиден, 2-этоксикарбонилциклогексилиден, 2-этоксикарбонилциклопентилиден, 2-ацетилциклогексилиден, 3,3-диметил-5-оксициклогексилиден, дифенилфосфорил, дибензилфосфорил, 5-метил-2-оксо-2*H*-1,3-диоксол-4-илметил, триметилсилил, триэтилсилил и трифенилсилил.

[67] Используемый в настоящем документе термин «C(O)OH-защитная группа» включает в себя без ограничения метил, этил, *н*-пропил, изопропил, 1,1-диметилпропил, *н*-бутил, *трет*-бутил, фенил, нафтил, бензил, дифенилметил, трифенилметил, *пара*-нитробензил, *пара*-метоксибензил, бис(*пара*-метоксифенил)метил, ацетилметил, бензоилметил, *пара*-нитробензоилметил, *пара*-бромбензоилметил, *пара*-метансульфонилбензоилметил, 2-тетрагидропиранил, 2-тетрагидрофуранил, 2,2,2-трихлорэтил, 2-(триметилсилил)этил, ацетоксиметил, пропионилоксиметил, пивалоилоксиметил, фталимидометил, сукцинимидометил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, метоксиметил, метоксиэтоксиметил, 2-(триметилсилил)этоксиметил, бензилоксиметил, метилтиометил, 2-метилтиоэтил, фенилтиометил, 1,1-диметил-2-пропенил, 3-метил-3-бутенил, аллил, триметилсилил, триэтилсилил, триизопропилсилил, диэтилизопропилсилил, *трет*-бутилдиметилсилил, *трет*-бутилдифенилсилил, дифенилметилсилил и *трет*-бутилметоксифенилсилил.

[68] Используемый в настоящем документе термин «OH- или SH-защитная группа» включает в себя без ограничения бензилоксикарбонил, 4-нитробензилоксикарбонил, 4-бромбензилоксикарбонил, 4-метоксибензилоксикарбонил, 3,4-диметоксибензилоксикарбонил, метоксикарбонил, этоксикарбонил, *трет*-бутоксикарбонил, 1,1-диметилпропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, изобутилоксикарбонил, дифенилметоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, 2,2,2-трибромэтоксикарбонил, 2-(триметилсилил)этоксикарбонил, 2-(фенилсульфонил)этоксикарбонил,

2-(трифенилфосфонио)этоксикарбонил, 2-фурфурилоксикарбонил, 1-адамантилоксикарбонил, винилоксикарбонил, аллилоксикарбонил, 4-этокси-1-нафтилоксикарбонил, 8-хинолилоксикарбонил, ацетил, формил, хлорацетил, дихлорацетил, трихлорацетил, трифторацетил, метоксиацетил, феноксиацетил, пивалоил, бензоил, метил, *трет*-бутил, 2,2,2-трихлорэтил, 2-триметилсилилэтил, 1,1-диметил-2-пропенил, 3-метил-3-бутенил, аллил, бензил(фенилметил), *пара*-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил, дифенилметил, трифенилметил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, метоксиметил, метилтиометил, бензилоксиметил, 2-метоксиэтоксиметил, 2,2,2-трихлорэтоксиметил, 2-(триметилсилил)этоксиметил, 1-этоксиэтил, метансульфонил, *пара*-толуолсульфонил, триметилсилил, триэтилсилил, триизопропилсилил, диэтилизопропилсилил, *трет*-бутилдиметилсилил, *трет*-бутилдифенилсилил, дифенилметилсилил и *трет*-бутилметоксифенилсилил.

[69] Соединения согласно настоящему изобретению могут иметь геометрические изомеры. Соединения согласно настоящему изобретению могут содержать углерод-углеродные двойные связи или углерод-азотные двойные связи в E или Z конфигурации, причем согласно правилу старшинства Кана-Ингольда-Прелога термин «E» означает расположение заместителей более высокого порядка на противоположных сторонах углерод-углеродной или углерод-азотной двойной связи, и термин «Z» означает расположение заместителей более высокого порядка одной стороне углерод-углеродной или углерод-азотной двойной связи. Соединения согласно настоящему изобретению также могут существовать в виде смеси «E» и «Z» изомеров. Заместители циклоалкила или гетероциклоалкила указываются как находящиеся в *цис* или *транс* конфигурации. Кроме того, настоящее изобретение предусматривает различные изомеры и их смеси, являющиеся результатом удаления заместителей на адамантановой кольцевой системе. Два заместителя на отдельном кольце в составе адамантановой кольцевой системы указываются как находящиеся в Z или E относительной конфигурации (примеры см. в документе C. D. Jones, M. Kaselj, R. N. Salvatore, W. J. le Noble J. Org. Chem. 1998, 63, 2758-2760).

[70] Соединения согласно настоящему изобретению могут содержать асимметрически замещенные атомы углерода в R или S конфигурации, в которых значения терминов «R» и «S» определяют в соответствии с IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10. Соединения, содержащие асимметрически замещенные атомы углерода с равными количествами R и S конфигураций, являются рацемическими по таким атомам углерода. Атомам, характеризующимся избытком одной конфигурации относительно другой, присваивается

конфигурация, присутствующая в большем количестве, предпочтительно с избытком приблизительно 85-90%, более предпочтительно с избытком приблизительно 95-99%, и еще более предпочтительно с избытком приблизительно более чем 99%. Соответственно, настоящее изобретение включает в себя рацемические смеси, относительные и абсолютные стереоизомеры, и смеси относительных и абсолютных стереоизомеров.

Обогащенные или меченые изотопами соединения

[71] Соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в меченой или обогащенной изотопами форме, содержащей один или несколько атомов, имеющих атомную массу или массовый номер, отличные от атомной массы или массового номера, наиболее часто встречающихся в природе. Изотопы могут представлять собой радиоактивные или нерадиоактивные изотопы. Изотопы атомов, таких как водород, углерод, азот, кислород, фосфор, сера, фтор, хлор и йод, включают в себя без ограничения ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl и ^{125}I. Соединения, которые содержат другие изотопы указанных и/или других атомов, подпадают под объем настоящего изобретения.

[72] Согласно другому варианту осуществления, меченые изотопами соединения содержат изотопы дейтерия (^{2}H), трития (^{3}H) или ^{14}C. Меченые изотопами соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены обычными способами, хорошо известными средним специалистам в данной области техники. Такие меченые изотопами соединения могут быть без труда получены путем осуществления методик, раскрытых в настоящем документе в разделе «Примеры» и на схемах, путем замены немеченого реагента легкодоступным меченым изотопами реагентом. В некоторых случаях, для замены нормального атома его изотопом, соединения могут быть обработаны мечеными изотопами реагентами, например, водород может быть заменен на дейтерий под действием дейтерированной кислоты, такой как D_2SO_4/D_2O.

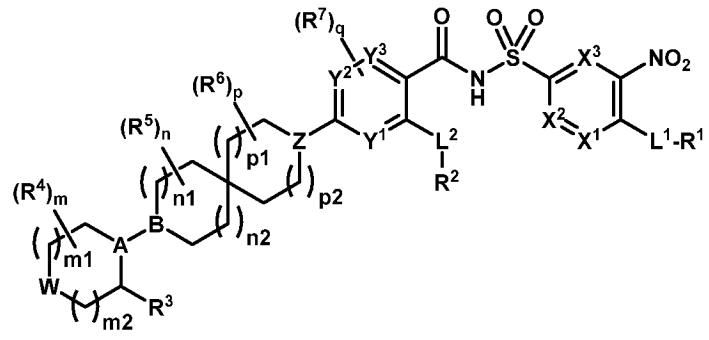
[73] Меченые изотопами соединения согласно настоящему изобретению можно применять в качестве стандартов для определения эффективности ингибиторов Bcl-2 в методах анализа связывания. Содержащие изотоп соединения применяли в фармацевтическом исследовании для изучения метаболизма соединений *in vivo* путем оценки механизма действия и пути метаболизма немеченого изотопами исходного соединения (Blake et al. J. Pharm. Sci. 64, 3, 367-391 (1975)). Такие исследования метаболизма важны для разработки безопасных, эффективных терапевтических лекарств поскольку активное соединение вводят пациенту *in vivo*, а также по причине того, что получаемые из исходного соединения метаболиты доказано являются токсичными или канцерогенными (Foster et al., Advances in Drug Research Vol. 14, pp. 2-36, Academic press,

London, 1985; Kato et al, J. Labelled Compounds. Radiopharmaceuticals., 36(10), 927-932 (1995); Kushner et al., Can. J. Physiol. Pharmacology, 77, 79-88 (1999).

[74] Кроме того, лекарства, содержащие нерадиоактивный изотоп, такие как дейтерированные лекарства, называемые «тяжелыми лекарствами», могут применяться для лечения заболеваний и состояний, связанных с активностью Bcl-2. Увеличение количества изотопа, присутствующего в соединении, сверх его распространенности в природе называют обогащением. Примеры величины обогащения включают в себя без ограничения приблизительно от 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 21, 25, 29, 33, 37, 42, 46, 50, 54, 58, 63, 67, 71, 75, 79, 84, 88, 92, 96 приблизительно до 100 мол. %.

[75] Мечение лекарства стабильным изотопом может изменять его физико-химические свойства, такие как pKa и жирорастворимость. Указанные эффекты и изменения могут влиять на фармакодинамический ответ молекулы лекарства, если изотопное замещение воздействует на область, вовлеченную в лиганд-рецепторное взаимодействие. Хотя некоторые из физических свойств стабильной меченой изотопами молекулы отличаются от таковых у немеченой молекулы, химические и биологические свойства являются такими же, за одним важным исключением: по причине увеличенной массы тяжелого изотопа любая связь с участием тяжелого изотопа и другого атома будет сильнее, чем такая же связь между легким изотопом и таким атомом. Соответственно, включение изотопа в область метаболизма или ферментативной трансформации будет замедлять упомянутые реакции, потенциально изменяя фармакокинетический профиль или эффективность в сравнении с немеченым изотопами соединением.

[76] Согласно варианту осуществления (1) настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

X^1 выбран из N и CR^8;

X^2 выбран из N и CR^9;

X^3 выбран из N и CR^{10};

Y^1, Y^2 и Y^3 независимо выбраны из N и CH;

A и B независимо выбраны из N и CH;

W выбран из $-CR^{11}-$, $-NR^{12}-$, -O-, $-S(O)_r-$ и $-S(O)(=NR^{12})-$;

Z выбран из N и CH;

L^1 и L^2 независимо выбраны из связи, $-(CR^{C0}R^{D0})_u-$, $-(CR^{C0}R^{D0})_uO(CR^{C0}R^{D0})_t-$, $-(CR^{C0}R^{D0})_uNR^{A0}(CR^{C0}R^{D0})_t-$ и $-(CR^{C0}R^{D0})_uS(O)_r(CR^{C0}R^{D0})_t-$;

R^1 выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A1}R^{B1}$, $-OR^{A1}$, $-C(O)R^{A1}$, $-C(=NR^{E1})R^{A1}$, $-C(=N-OR^{B1})R^{A1}$, $-C(O)OR^{A1}$, $-OC(O)R^{A1}$, $-C(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}C(O)R^{B1}$, $-C(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}C(=NR^{E1})R^{B1}$, $-OC(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}C(O)OR^{B1}$, $-NR^{A1}C(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}C(S)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}C(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}$, $-S(O)_rR^{A1}$, $-S(O)(=NR^{E1})R^{B1}$, $-N=S(O)R^{A1}R^{B1}$, $-S(O)_2OR^{A1}$, $-OS(O)_2R^{A1}$, $-NR^{A1}S(O)_rR^{B1}$, $-NR^{A1}S(O)(=NR^{E1})R^{B1}$, $-S(O)_rNR^{A1}R^{B1}$, $-S(O)(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}S(O)_2NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}S(O)(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}$, $-P(O)R^{A1}R^{B1}$ и $-P(O)(OR^{A1})(OR^{B1})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

R^2 и R^3 независимо выбраны из арила, гетероарила и гетероциклила, где каждый арил, гетероарил и гетероциклил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

каждый R^4 независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A4}R^{B4}$, $-OR^{A4}$, $-C(O)R^{A4}$, $-C(=NR^{E4})R^{A4}$, $-C(=N-OR^{B4})R^{A4}$, $-C(O)OR^{A4}$, $-OC(O)R^{A4}$, $-C(O)NR^{A4}R^{B4}$, $-NR^{A4}C(O)R^{B4}$, $-C(=NR^{E4})NR^{A4}R^{B4}$, $-NR^{A4}C(=NR^{E4})R^{B4}$, $-OC(O)NR^{A4}R^{B4}$, $-NR^{A4}C(O)OR^{B4}$, $-NR^{A4}C(O)NR^{A4}R^{B4}$, $-NR^{A4}C(S)NR^{A4}R^{B4}$, $-NR^{A4}C(=NR^{E4})NR^{A4}R^{B4}$, $-S(O)_rR^{A4}$, $-S(O)(=NR^{E4})R^{B4}$, $-N=S(O)R^{A4}R^{B4}$, $-S(O)_2OR^{A4}$, $-OS(O)_2R^{A4}$, $-NR^{A4}S(O)_rR^{B4}$, $-NR^{A4}S(O)(=NR^{E4})R^{B4}$, $-S(O)_rNR^{A4}R^{B4}$, $-S(O)(=NR^{E4})NR^{A4}R^{B4}$, $-NR^{A4}S(O)_2NR^{A4}R^{B4}$, $-NR^{A4}S(O)(=NR^{E4})NR^{A4}R^{B4}$, $-P(O)R^{A4}R^{B4}$ и $-P(O)(OR^{A4})(OR^{B4})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

или любые два из R^4 или «R^4 и R^{11}» или «R^4 и R^{12}» вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют C_{3-10} циклоалкил или гетероциклическое кольцо из 4-12 атомов, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X;

каждый R^5 независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A5}R^{B5}$, $-OR^{A5}$, $-C(O)R^{A5}$, $-C(=NR^{E5})R^{A5}$, $-C(=N\text{-}OR^{B5})R^{A5}$, $-C(O)OR^{A5}$, $-OC(O)R^{A5}$, $-C(O)NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}C(O)R^{B5}$, $-C(=NR^{E5})NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}C(=NR^{E5})R^{B5}$, $-OC(O)NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}C(O)OR^{B5}$, $-NR^{A5}C(O)NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}C(S)NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}C(=NR^{E5})NR^{A5}R^{B5}$, $-S(O)_rR^{A5}$, $-S(O)(=NR^{E5})R^{B5}$, $-N=S(O)R^{A5}R^{B5}$, $-S(O)_2OR^{A5}$, $-OS(O)_2R^{A5}$, $-NR^{A5}S(O)_rR^{B5}$, $-NR^{A5}S(O)(=NR^{E5})R^{B5}$, $-S(O)_rNR^{A5}R^{B5}$, $-S(O)(=NR^{E5})NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}S(O)_2NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}S(O)(=NR^{E5})NR^{A5}R^{B5}$, $-P(O)R^{A5}R^{B5}$ и $-P(O)(OR^{A5})(OR^{B5})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

или любые два из R^5 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, формируют C_{3-10} циклоалкил или гетероциклическое кольцо из 4-12 атомов, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X;

каждый R^6 независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A6}R^{B6}$, $-OR^{A6}$, $-C(O)R^{A6}$, $-C(=NR^{E6})R^{A6}$, $-C(=N\text{-}OR^{B6})R^{A6}$, $-C(O)OR^{A6}$, $-OC(O)R^{A6}$, $-C(O)NR^{A6}R^{B6}$, $-NR^{A6}C(O)R^{B6}$, $-C(=NR^{E6})NR^{A6}R^{B6}$, $-NR^{A6}C(=NR^{E6})R^{B6}$, $-OC(O)NR^{A6}R^{B6}$, $-NR^{A6}C(O)OR^{B6}$, $-NR^{A6}C(O)NR^{A6}R^{B6}$, $-NR^{A6}C(S)NR^{A6}R^{B6}$, $-NR^{A6}C(=NR^{E6})NR^{A6}R^{B6}$, $-S(O)_rR^{A6}$, $-S(O)(=NR^{E6})R^{B6}$, $-N=S(O)R^{A6}R^{B6}$, $-S(O)_2OR^{A6}$, $-OS(O)_2R^{A6}$, $-NR^{A6}S(O)_rR^{B6}$, $-NR^{A6}S(O)(=NR^{E6})R^{B6}$, $-S(O)_rNR^{A6}R^{B6}$, $-S(O)(=NR^{E6})NR^{A6}R^{B6}$, $-NR^{A6}S(O)_2NR^{A6}R^{B6}$, $-NR^{A6}S(O)(=NR^{E6})NR^{A6}R^{B6}$, $-P(O)R^{A6}R^{B6}$ и $-P(O)(OR^{A6})(OR^{B6})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

или любые два из R^6 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, формируют C_{3-10} циклоалкил или гетероциклическое кольцо из 4-12 атомов, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X;

каждый R^7 независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила,

CN, NO_2, $-NR^{A7}R^{B7}$, $-OR^{A7}$, $-C(O)R^{A7}$, $-C(=NR^{E7})R^{A7}$, $-C(=N\text{-}OR^{B7})R^{A7}$, $-C(O)OR^{A7}$, $-OC(O)R^{A7}$, $-C(O)NR^{A7}R^{B7}$, $-NR^{A7}C(O)R^{B7}$, $-C(=NR^{E7})NR^{A7}R^{B7}$, $-NR^{A7}C(=NR^{E7})R^{B7}$, $-OC(O)NR^{A7}R^{B7}$, $-NR^{A7}C(O)OR^{B7}$, $-NR^{A7}C(O)NR^{A7}R^{B7}$, $-NR^{A7}C(S)NR^{A7}R^{B7}$, $-NR^{A7}C(=NR^{E7})NR^{A7}R^{B7}$, $-S(O)_rR^{A7}$, $-S(O)(=NR^{E7})R^{B7}$, $-N=S(O)R^{A7}R^{B7}$, $-S(O)_2OR^{A7}$, $-OS(O)_2R^{A7}$, $-NR^{A7}S(O)_rR^{B7}$, $-NR^{A7}S(O)(=NR^{E7})R^{B7}$, $-S(O)_rNR^{A7}R^{B7}$, $-S(O)(=NR^{E7})NR^{A7}R^{B7}$, $-NR^{A7}S(O)_2NR^{A7}R^{B7}$, $-NR^{A7}S(O)(=NR^{E7})NR^{A7}R^{B7}$, $-P(O)R^{A7}R^{B7}$ и $-P(O)(OR^{A7})(OR^{B7})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

R^8 выбран из водорода, галогена, $C_{1\text{-}10}$ алкила, $C_{2\text{-}10}$ алкенила, $C_{2\text{-}10}$ алкинила, $C_{3\text{-}10}$ циклоалкила, $C_{3\text{-}10}$ циклоалкил-$C_{1\text{-}4}$ алкила, гетероциклила, гетероциклил-$C_{1\text{-}4}$ алкила, арила, арил-$C_{1\text{-}4}$ алкила, гетероарила, гетероарил-$C_{1\text{-}4}$ алкила, CN, NO_2, $-NR^{A8}R^{B8}$, $-OR^{A8}$, $-C(O)R^{A8}$, $-C(=NR^{E8})R^{A8}$, $-C(=N\text{-}OR^{B8})R^{A8}$, $-C(O)OR^{A8}$, $-OC(O)R^{A8}$, $-C(O)NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}C(O)R^{B8}$, $-C(=NR^{E8})NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}C(=NR^{E8})R^{B8}$, $-OC(O)NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}C(O)OR^{B8}$, $-NR^{A8}C(O)NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}C(S)NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}C(=NR^{E8})NR^{A8}R^{B8}$, $-S(O)_rR^{A8}$, $-S(O)(=NR^{E8})R^{B8}$, $-N=S(O)R^{A8}R^{B8}$, $-S(O)_2OR^{A8}$, $-OS(O)_2R^{A8}$, $-NR^{A8}S(O)_rR^{B8}$, $-NR^{A8}S(O)(=NR^{E8})R^{B8}$, $-S(O)_rNR^{A8}R^{B8}$, $-S(O)(=NR^{E8})NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}S(O)_2NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}S(O)(=NR^{E8})NR^{A8}R^{B8}$, $-P(O)R^{A8}R^{B8}$ и $-P(O)(OR^{A8})(OR^{B8})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

или R^1 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют $C_{5\text{-}10}$ циклоалкил или гетероциклическое кольцо из 5-12 атомов, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X;

R^9 выбран из водорода, галогена, $C_{1\text{-}10}$ алкила, $C_{2\text{-}10}$ алкенила, $C_{2\text{-}10}$ алкинила, $C_{3\text{-}10}$ циклоалкила, $C_{3\text{-}10}$ циклоалкил-$C_{1\text{-}4}$ алкила, гетероциклила, гетероциклил-$C_{1\text{-}4}$ алкила, арила, арил-$C_{1\text{-}4}$ алкила, гетероарила, гетероарил-$C_{1\text{-}4}$ алкила, CN, NO_2, $-NR^{A9}R^{B9}$, $-OR^{A9}$, $-C(O)R^{A9}$, $-C(=NR^{E9})R^{A9}$, $-C(=N\text{-}OR^{B9})R^{A9}$, $-C(O)OR^{A9}$, $-OC(O)R^{A9}$, $-C(O)NR^{A9}R^{B9}$, $-NR^{A9}C(O)R^{B9}$, $-C(=NR^{E9})NR^{A9}R^{B9}$, $-NR^{A9}C(=NR^{E9})R^{B9}$, $-OC(O)NR^{A9}R^{B9}$, $-NR^{A9}C(O)OR^{B9}$, $-NR^{A9}C(O)NR^{A9}R^{B9}$, $-NR^{A9}C(S)NR^{A9}R^{B9}$, $-NR^{A9}C(=NR^{E9})NR^{A9}R^{B9}$, $-S(O)_rR^{A9}$, $-S(O)(=NR^{E9})R^{B9}$, $-N=S(O)R^{A9}R^{B9}$, $-S(O)_2OR^{A9}$, $-OS(O)_2R^{A9}$, $-NR^{A9}S(O)_rR^{B9}$, $-NR^{A9}S(O)(=NR^{E9})R^{B9}$, $-S(O)_rNR^{A9}R^{B9}$, $-S(O)(=NR^{E9})NR^{A9}R^{B9}$, $-NR^{A9}S(O)_2NR^{A9}R^{B9}$, $-NR^{A9}S(O)(=NR^{E9})NR^{A9}R^{B9}$, $-P(O)R^{A9}R^{B9}$ и $-P(O)(OR^{A9})(OR^{B9})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

R^{10} выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A10}R^{B10}$, $-OR^{A10}$, $-C(O)R^{A10}$, $-C(=NR^{E10})R^{A10}$, $-C(=N\text{-}OR^{B10})R^{A10}$, $-C(O)OR^{A10}$, $-OC(O)R^{A10}$, $-C(O)NR^{A10}R^{B10}$, $-NR^{A10}C(O)R^{B10}$, $-C(=NR^{E10})NR^{A10}R^{B10}$, $-NR^{A10}C(=NR^{E10})R^{B10}$, $-OC(O)NR^{A10}R^{B10}$, $-NR^{A10}C(O)OR^{B10}$, $-NR^{A10}C(O)NR^{A10}R^{B10}$, $-NR^{A10}C(S)NR^{A10}R^{B10}$, $-NR^{A10}C(=NR^{E10})NR^{A10}R^{B10}$, $-S(O)_rR^{A10}$, $-S(O)(=NR^{E10})R^{B10}$, $-N=S(O)R^{A10}R^{B10}$, $-S(O)_2OR^{A10}$, $-OS(O)_2R^{A10}$, $-NR^{A10}S(O)_rR^{B10}$, $-NR^{A10}S(O)(=NR^{E10})R^{B10}$, $-S(O)_rNR^{A10}R^{B10}$, $-S(O)(=NR^{E10})NR^{A10}R^{B10}$, $-NR^{A10}S(O)_2NR^{A10}R^{B10}$, $-NR^{A10}S(O)(=NR^{E10})NR^{A10}R^{B10}$, $-P(O)R^{A10}R^{B10}$ и $-P(O)(OR^{A10})(OR^{B10})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

R^{11} выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A11}R^{B11}$, $-OR^{A11}$, $-C(O)R^{A11}$, $-C(=NR^{E11})R^{A11}$, $-C(=N\text{-}OR^{B11})R^{A11}$, $-C(O)OR^{A11}$, $-OC(O)R^{A11}$, $-C(O)NR^{A11}R^{B11}$, $-NR^{A11}C(O)R^{B11}$, $-C(=NR^{E11})NR^{A11}R^{B11}$, $-NR^{A11}C(=NR^{E11})R^{B11}$, $-OC(O)NR^{A11}R^{B11}$, $-NR^{A11}C(O)OR^{B11}$, $-NR^{A11}C(O)NR^{A11}R^{B11}$, $-NR^{A11}C(S)NR^{A11}R^{B11}$, $-NR^{A11}C(=NR^{E11})NR^{A11}R^{B11}$, $-S(O)_rR^{A11}$, $-S(O)(=NR^{E11})R^{B11}$, $-N=S(O)R^{A11}R^{B11}$, $-S(O)_2OR^{A11}$, $-OS(O)_2R^{A11}$, $-NR^{A11}S(O)_rR^{B11}$, $-NR^{A11}S(O)(=NR^{E11})R^{B11}$, $-S(O)_rNR^{A11}R^{B11}$, $-S(O)(=NR^{E11})NR^{A11}R^{B11}$, $-NR^{A11}S(O)_2NR^{A11}R^{B11}$, $-NR^{A11}S(O)(=NR^{E11})NR^{A11}R^{B11}$, $-P(O)R^{A11}R^{B11}$ и $-P(O)(OR^{A11})(OR^{B11})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

R^{12} выбран из водорода, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, $-C(O)R^{A12}$, $-C(=NR^{E12})R^{A12}$, $-C(=N\text{-}OR^{B12})R^{A12}$, $-C(O)OR^{A12}$, $-C(O)NR^{A12}R^{B12}$, $-C(=NR^{E12})NR^{A12}R^{B12}$, $-S(O)_rR^{A12}$, $-S(O)(=NR^{E12})R^{B12}$, $-S(O)_2OR^{A12}$, $-S(O)_rNR^{A12}R^{B12}$, $-S(O)(=NR^{E12})NR^{A12}R^{B12}$, $-P(O)R^{A12}R^{B12}$ и $-P(O)(OR^{A12})(OR^{B12})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

каждый R^{A0}, R^{A1}, R^{A4}, R^{A5}, R^{A6}, R^{A7}, R^{A8}, R^{A9}, R^{A10}, R^{A11}, R^{A12}, R^{B1}, R^{B4}, R^{B5}, R^{B6}, R^{B7}, R^{B8}, R^{B9}, R^{B10}, R^{B11} и R^{B12} независимо выбраны из водорода, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила,

гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила и гетероарил-C_{1-4} алкила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

или «R^{A1} и R^{B1}» или «R^{A4} и R^{B4}» или «R^{A5} и R^{B5}» или «R^{A6} и R^{B6}» или «R^{A7} и R^{B7}» или «R^{A8} и R^{B8}» или «R^{A9} и R^{B9}» или «R^{A10} и R^{B10}» или «R^{A11} и R^{B11}» или «R^{A12} и R^{B12}» вместе с атомом(атомами), к которому(которым) они присоединены, формируют гетероциклическое кольцо из 4-12 атомов, содержащее 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X;

каждый R^{C0} и R^{D0} независимо выбраны из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарил и гетероарил-C_{1-4} алкила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

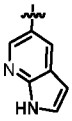
или каждые «R^{C0} и R^{D0}» вместе с атомом(атомами) углерода, к которому(которым) они присоединены, формируют 3-12-членное кольцо, содержащее 0, 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X;

каждый R^{E1}, R^{E4}, R^{E5}, R^{E6}, R^{E7}, R^{E8}, R^{E9}, R^{E10}, R^{E11} и R^{E12} независимо выбраны из водорода, C_{1-10} алкила, CN, NO_2, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-S(O)_rR^{a1}$, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)OR^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{b1}$ и $-S(O)_rNR^{a1}R^{b1}$, где алкил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

каждый R^X независимо выбран из водорода, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, галогена, CN, NO_2, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)R^{a1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(=NR^{e1})R^{a1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(=N\text{-}OR^{b1})R^{a1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOC(O)R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(=NR^{e1})R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOC(O)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(S)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)(=NR^{e1})R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tN=S(O)R^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_2OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOS(O)_2R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)_rR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)(=NR^{e1})R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rNR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$, -

$(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tP(O)R^{a1}R^{b1}$ и $-(CR^{c1}R^{d1})_tP(O)(OR^{a1})(OR^{b1})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y;

где

в том случае, когда X^1 представляет собой CR^8, X^2 представляет собой CR^9, X^3 представляет собой CR^{10}, R^1 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют C_{5-10} циклоалкил или гетероциклическое кольцо из 5-12 атомов, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X, и L^1 выбран из $-(CR^{C0}R^{D0})_uNR^{A0}(CR^{C0}R^{D0})_t-$, L^2 выбран из связи, $-(CR^{C0}R^{D0})_uO(CR^{C0}R^{D0})_t-$, $-(CR^{C0}R^{D0})_uS(O)_r(CR^{C0}R^{D0})_t-$, где в том случае, когда L^2 представляет собой -O-, и R^2 представляет собой  , каждый заместитель R^X в R^2 выбран из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, галогена, CN, NO_2, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)R^{a1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(=NR^{e1})R^{a1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(=N\text{-}OR^{b1})R^{a1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOC(O)R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(=NR^{e1})R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOC(O)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(S)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)(=NR^{e1})R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tN=S(O)R^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_2OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOS(O)_2R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)_rR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)(=NR^{e1})R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rNR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tP(O)R^{a1}R^{b1}$ и $-(CR^{c1}R^{d1})_tP(O)(OR^{a1})(OR^{b1})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y;

в том случае, когда X^1 представляет собой CR^8, X^2 представляет собой CR^9, X^3 представляет собой CR^{10}, и R^1 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, не формируют кольцо, A представляет собой CH, W выбран из $-CR^{11}-$, и L^2 выбран из $-(CR^{C0}R^{D0})_uO(CR^{C0}R^{D0})_t-$ и $-(CR^{C0}R^{D0})_uS(O)_r(CR^{C0}R^{D0})_t-$;

каждый R^{a1} и каждый R^{b1} независимо выбраны из водорода, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила и гетероарил-C_{1-4} алкила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y;

или R^{a1} и R^{b1} вместе с атомом(атомами), к которому(которым) они присоединены, формируют гетероциклическое кольцо из 4-12 атомов, содержащее 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^Y;

каждый R^{c1} и каждый R^{d1} независимо выбраны из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила и гетероарил-C_{1-4} алкила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y;

или R^{c1} и R^{d1} вместе с атомом(атомами) углерода, к которому(которым) они присоединены, формируют кольцо из 3-12 атомов, содержащее 0, 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^Y;

каждый R^{e1} независимо выбран из водорода, C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-OR^{a2}$, $-SR^{a2}$, $-S(O)_rR^{a2}$, $-C(O)R^{a2}$, $-C(O)OR^{a2}$, $-S(O)_rNR^{a2}R^{b2}$ и $-C(O)NR^{a2}R^{b2}$;

каждый R^Y независимо выбран из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, галогена, CN, NO_2, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tOR^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(O)R^{a2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(=NR^{e2})R^{a2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(=N\text{-}OR^{b2})R^{a2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(O)OR^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tOC(O)R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(O)NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(O)R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(=NR^{e2})R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tOC(O)NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(O)OR^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(O)NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(S)NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)_rR^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tN=S(O)R^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)_2OR^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tOS(O)_2R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)_rR^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)_rNR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)_2NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tP(O)R^{a2}R^{b2}$ и -

$(CR^{c2}R^{d2})_tP(O)(OR^{a2})(OR^{b2})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из OH, CN, амино, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{1-10} алкокси, C_{3-10} циклоалкокси, C_{1-10} алкилтио, C_{3-10} циклоалкилтио, C_{1-10} алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино и ди(C_{1-10} алкил)амино;

каждый R^{a2} и каждый R^{b2} независимо выбраны из водорода, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, C_{1-10} алкокси, C_{3-10} циклоалкокси, C_{1-10} алкилтио, C_{3-10} циклоалкилтио, C_{1-10} алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино, ди(C_{1-10} алкил)амино, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила и гетероарил-C_{1-4} алкила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, алкокси, циклоалкокси, алкилтио, циклоалкилтио, алкиламино, циклоалкиламино, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, CN, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, OH, C_{1-10} алкокси, C_{3-10} циклоалкокси, C_{1-10} алкилтио, C_{3-10} циклоалкилтио, амино, C_{1-10} алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино и ди(C_{1-10} алкил)амино;

или R^{a2} и R^{b2} вместе с атомом(атомами), к которому(которым) они присоединены, формируют гетероциклическое кольцо из 4-12 атомов, содержащее 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, OH, C_{1-10} алкокси, C_{3-10} циклоалкокси, C_{1-10} алкилтио, C_{3-10} циклоалкилтио, амино, C_{1-10} алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино и ди(C_{1-10} алкил)амино;

каждый R^{c2} и каждый R^{d2} независимо выбраны из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, C_{1-10} алкокси, C_{3-10} циклоалкокси, C_{1-10} алкилтио, C_{3-10} циклоалкилтио, C_{1-10} алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино, ди(C_{1-10} алкил)амино, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила и гетероарил-C_{1-4} алкила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, алкокси, циклоалкокси, алкилтио, циклоалкилтио, алкиламино, циклоалкиламино, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, CN, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, OH, C_{1-10} алкокси, C_{3-10} циклоалкокси, C_{1-10} алкилтио, C_{3-10} циклоалкилтио, амино, C_{1-10} алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино и ди(C_{1-10} алкил)амино;

или R^{c2} и R^{d2} вместе с атомом(атомами) углерода, к которому(которым) они присоединены, формируют кольцо из 3-12 атомов, содержащее 0, 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенное 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, OH, C_{1-10} алкокси, C_{3-10} циклоалкокси, C_{1-10} алкилтио, C_{3-10} циклоалкилтио, амино, C_{1-10} алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино и ди(C_{1-10} алкил)амино;

каждый R^{e2} независимо выбран из водорода, CN, NO_2, C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, C_{1-10} алкокси, C_{3-10} циклоалкокси, -C(O)C_{1-4} алкила, -C(O)C_{3-10} циклоалкила, -C(O)OC_{1-4} алкила, -C(O)OC_{3-10} циклоалкила, -C(O)N(C_{1-4} алкил)$_2$, -C(O)N(C_{3-10} циклоалкил)$_2$, -S(O)$_2$$C_{1-4}$ алкила, -S(O)$_2$$C_{3-10}$ циклоалкила, -S(O)$_2$N(C_{1-4} алкил)$_2$ и -S(O)$_2$N(C_{3-10} циклоалкил)$_2$;

m, m1, m2, n, n1, n2, p, p1, p2 и q независимо выбраны из 0, 1, 2 и 3;

каждый r независимо выбран из 0, 1 и 2;

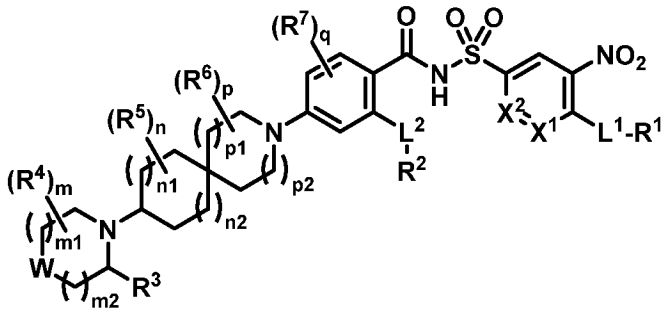
каждый t независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4;

каждый u независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4.

[77] Согласно другому варианту осуществления (2) настоящее изобретение относится к соединению согласно варианту осуществления (1) или его фармацевтически приемлемой соли, где по меньшей мере один из X^1, X^2 и X^3 представляет собой N.

[78] Согласно другому варианту осуществления (3) настоящее изобретение относится к соединению согласно варианту осуществления (1) или (2) или его фармацевтически приемлемой соли,

где X^3 представляет собой CH, A представляет собой N, B представляет собой CH, Z представляет собой N, Y^1, Y^2 и Y^3 представляют собой CH, представленному формулой (II)



(II),

где

X^1 выбран из N и CR^8, X^2 выбран из N и CR^9, где по меньшей мере один из X^1 и X^2 представляет собой N; W выбран из -CR^{11}-, -NR^{12}-, -O- и -S(O)$_r$-; значения L^1, L^2, W, R^1, R^2,

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, m, m1, m2, n, n1, n2, p, p1, p2 и q определены в формуле (I).

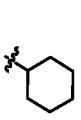
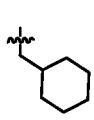
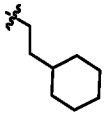
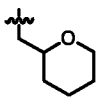
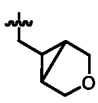
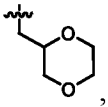
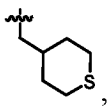
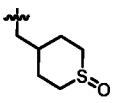
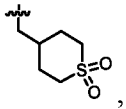
[79] Согласно другому варианту осуществления (4) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (3) или его фармацевтически приемлемой соли, где L^1 и L^2 независимо выбраны из связи, -$(CR^{C0}R^{D0})_u$-, -$(CR^{C0}R^{D0})_uO(CR^{C0}R^{D0})_t$-, -$(CR^{C0}R^{D0})_uNR^{A0}(CR^{C0}R^{D0})_t$- и -$S(O)_r$.

[80] Согласно другому варианту осуществления (5) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (4) или его фармацевтически приемлемой соли, где L^1 выбран из -$(CR^{C0}R^{D0})_u$, -O-, -NH- и -$S(O)_r$-, предпочтительно, L^1 выбран из -CH_2-, -O-, -NH- и -S-. Согласно варианту осуществления u равен 1. Согласно варианту осуществления L^1 выбран из -CH_2-, -O- и -S-. Согласно варианту осуществления L^1 представляет собой -NH-.

[81] Согласно другому варианту осуществления (6) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (5) или его фармацевтически приемлемой соли, где L^2 выбран из связи, -O- и -$S(O)_r$, предпочтительно, L^2 выбран из связи и -O-.

[82] Согласно другому варианту осуществления (7) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (6) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^1 выбран из C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, -$NR^{A1}R^{B1}$, -OR^{A1}, -$C(O)R^{A1}$, -$C(O)OR^{A1}$, -$OC(O)R^{A1}$, -$C(O)NR^{A1}R^{B1}$, -$NR^{A1}C(O)R^{B1}$, -$OC(O)NR^{A1}R^{B1}$, -$NR^{A1}C(O)OR^{B1}$, -$NR^{A1}C(O)NR^{A1}R^{B1}$ и -$S(O)_rR^{A1}$, где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

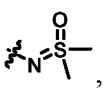
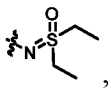
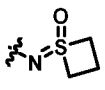
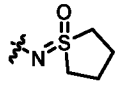
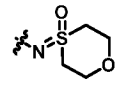
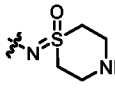
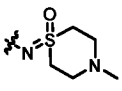
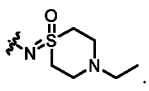
[83] Согласно другому варианту осуществления (8) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (7) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^1 выбран из C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X. Согласно варианту осуществления R^1 выбран из C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила и гетероциклил-C_{1-4} алкила, где каждый алкил, циклоалкил и гетероциклил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

[84] Согласно другому варианту осуществления (9) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (8) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^1 выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  , которые являются незамещенными или замещенными по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

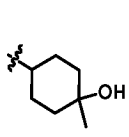
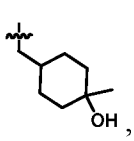
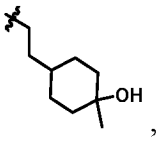
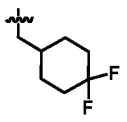
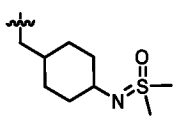
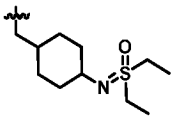
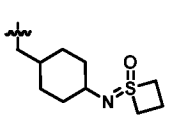
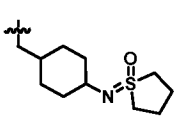
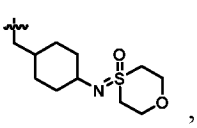
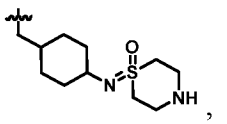
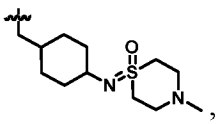
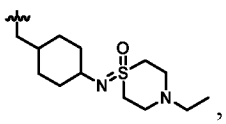
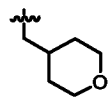
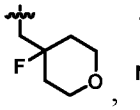
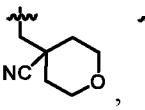
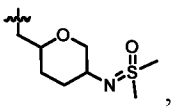
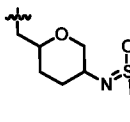
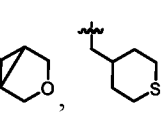
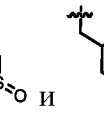
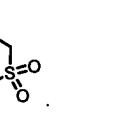
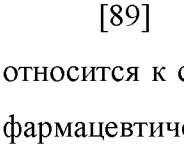
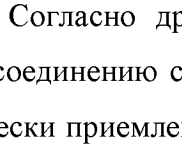
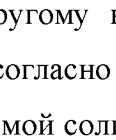
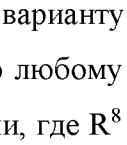
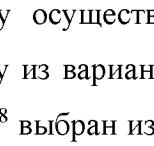
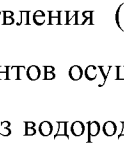
[85] Согласно другому варианту осуществления (10) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (9) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый заместитель R^X в R^1 независимо выбран из C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, галогена, CN, NO_2, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)R^{a1}$ и $-(CR^{c1}R^{d1})_tN{=}S(O)R^{a1}R^{b1}$, где каждый алкил и циклоалкил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y.

[86] Согласно другому варианту осуществления (11) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (10) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R^{a1} и каждый R^{b1} независимо выбраны из водорода, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила и C_{2-10} алкинила, где каждый алкил, алкенил и алкинил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y;

или R^{a1} и R^{b1} вместе с атомом(атомами), к которому(которым) они присоединены, формируют гетероциклическое кольцо из 4-8 атомов, содержащее 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^Y.

[87] Согласно другому варианту осуществления (12) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (11) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый заместитель R^X в R^1 независимо выбран из OH, CN, галогена, C_{1-10} алкила,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  .

[88] Согласно другому варианту осуществления (13) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (12) или его

фармацевтически приемлемой соли, где R^1 выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , ,  ,  ,  ,  ,  и  .

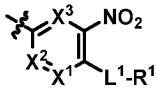
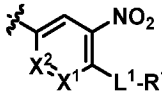
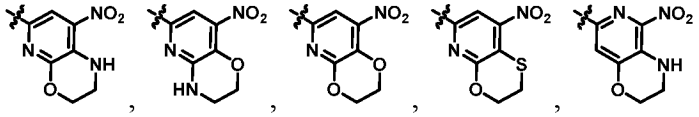
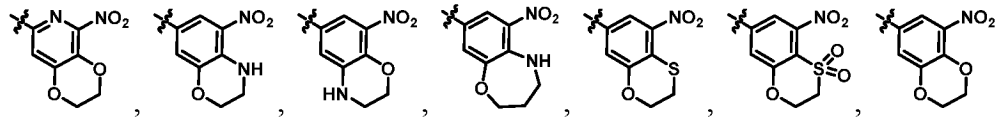
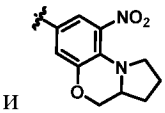
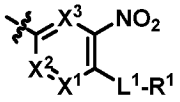
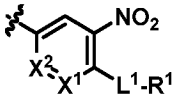
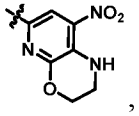
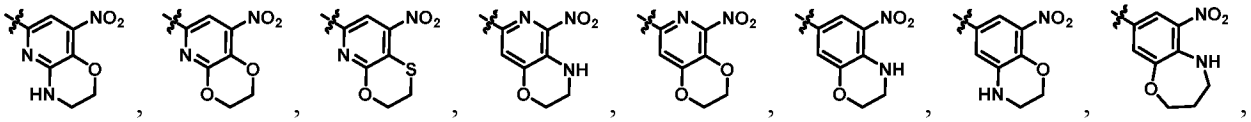
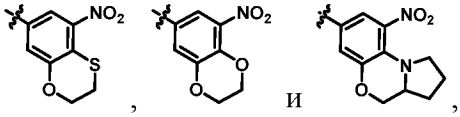
[89] Согласно другому варианту осуществления (14) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (13) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^8 выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A8}R^{B8}$, $-OR^{A8}$, $-C(O)R^{A8}$, $-C(O)OR^{A8}$, $-OC(O)R^{A8}$, $-C(O)NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}C(O)R^{B8}$, $-OC(O)NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}C(O)OR^{B8}$, $-NR^{A8}C(O)NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}C(S)NR^{A8}R^{B8}$, $-S(O)_rR^{A8}$, $-S(O)_2OR^{A8}$, $-OS(O)_2R^{A8}$, $-NR^{A8}S(O)_rR^{B8}$ и $-S(O)_rNR^{A8}R^{B8}$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

[90] Согласно другому варианту осуществления (15) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (14) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^8 выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A8}R^{B8}$, $-OR^{A8}$, $-C(O)R^{A8}$, $-C(O)OR^{A8}$, $-OC(O)R^{A8}$ и $-S(O)_rR^{A8}$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X, предпочтительно, R^8 представляет собой водород.

[91] Согласно другому варианту осуществления (16) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (15) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^1 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют C_{5-8} циклоалкил или гетероциклическое кольцо из 5-12 атомов,

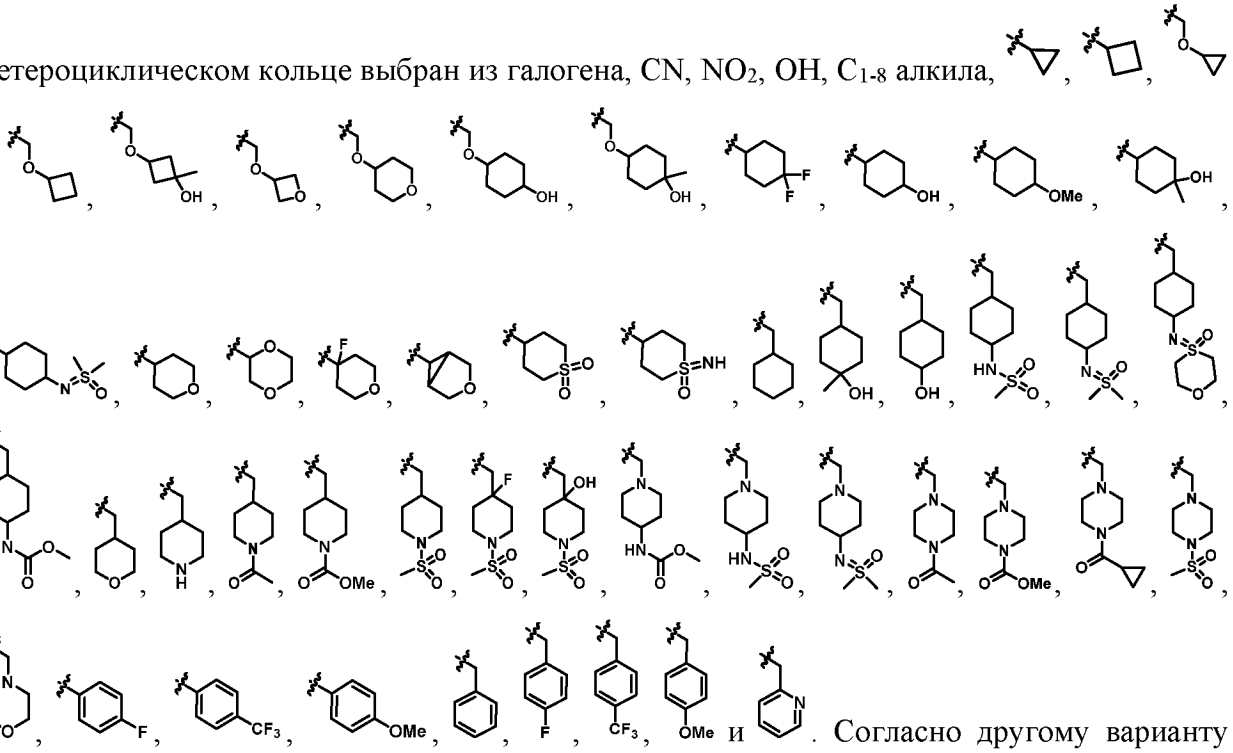
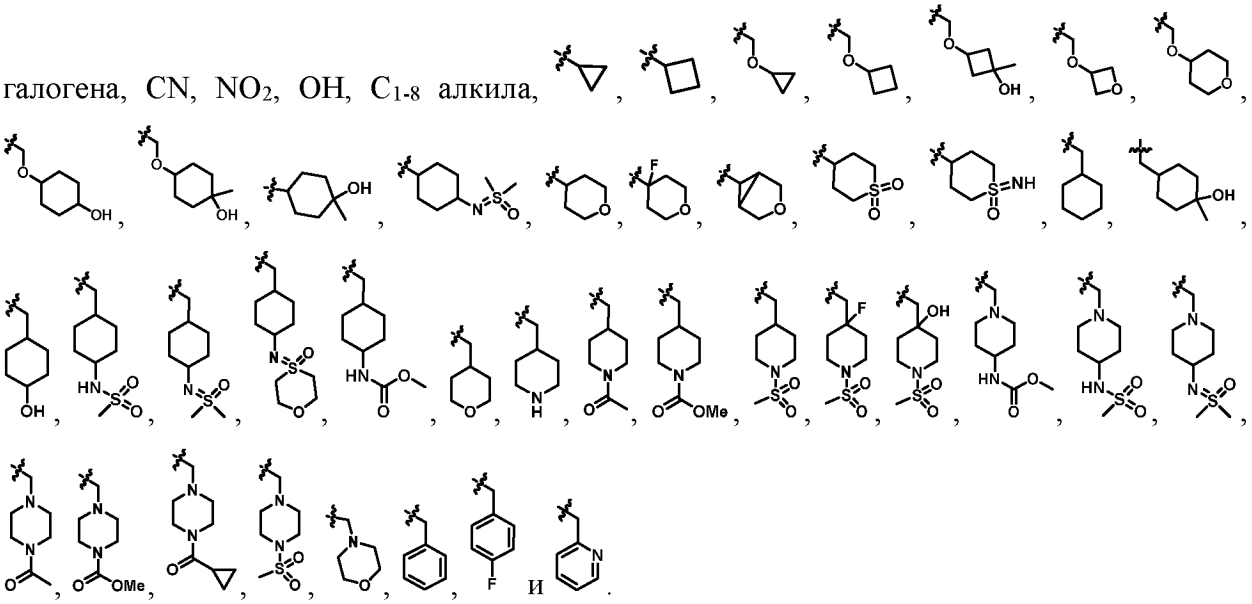
содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X.

[92] Согласно другому варианту осуществления (17) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (16) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^1 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют гетероциклическое кольцо из 5-12 атомов, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X.

[93] Согласно другому варианту осуществления (18) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (17) или его фармацевтически приемлемой соли, где фрагмент  в формуле (I) и фрагмент  в формуле (II) выбраны из  ,  и  , где гетероциклическое кольцо, образованное R^1 и R^8, необязательно замещено 1, 2 или 3 группами R^X, где условное обозначение 〰 указывает на точку присоединения к оставшейся части молекулы. Согласно другому варианту осуществления фрагмент  в формуле (I) и фрагмент  в формуле (II) выбраны из  ,  ,  и , где гетероциклическое кольцо, образованное R^1 и R^8, необязательно замещено 1, 2 или 3 группами R^X, где условное обозначение 〰 указывает на точку присоединения к оставшейся части молекулы.

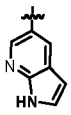
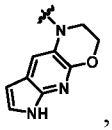
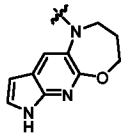
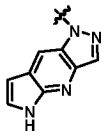
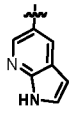
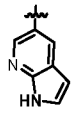
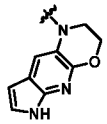
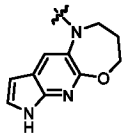
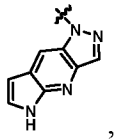
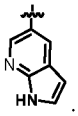
[94] Согласно другому варианту осуществления (19) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (18) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый заместитель R^X в 5-12-членном гетероциклическом кольце независимо выбран из C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, галогена, CN, NO_2, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}R^{b1}$ и -

$(CR^{c1}R^{d1})_tOR^{b1}$, где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y.

[95] Согласно другому варианту осуществления (20) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (19) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый заместитель R^X в 5-12-членном гетероциклическом кольце выбран из галогена, CN, NO_2, OH, C_{1-8} алкила,  и . Согласно другому варианту осуществления заместитель R^X в 5-7-членном гетероциклическом кольце выбран из галогена, CN, NO_2, OH, C_{1-8} алкила,  и .

[96] Согласно другому варианту осуществления (21) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (20) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^2 выбран из гетероциклила и гетероарила, где

каждый гетероциклил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X. Согласно варианту осуществления R^2 представляет собой гетероарил или гетероциклил, содержащий конденсированную с пиридилом пиррольную структуру.

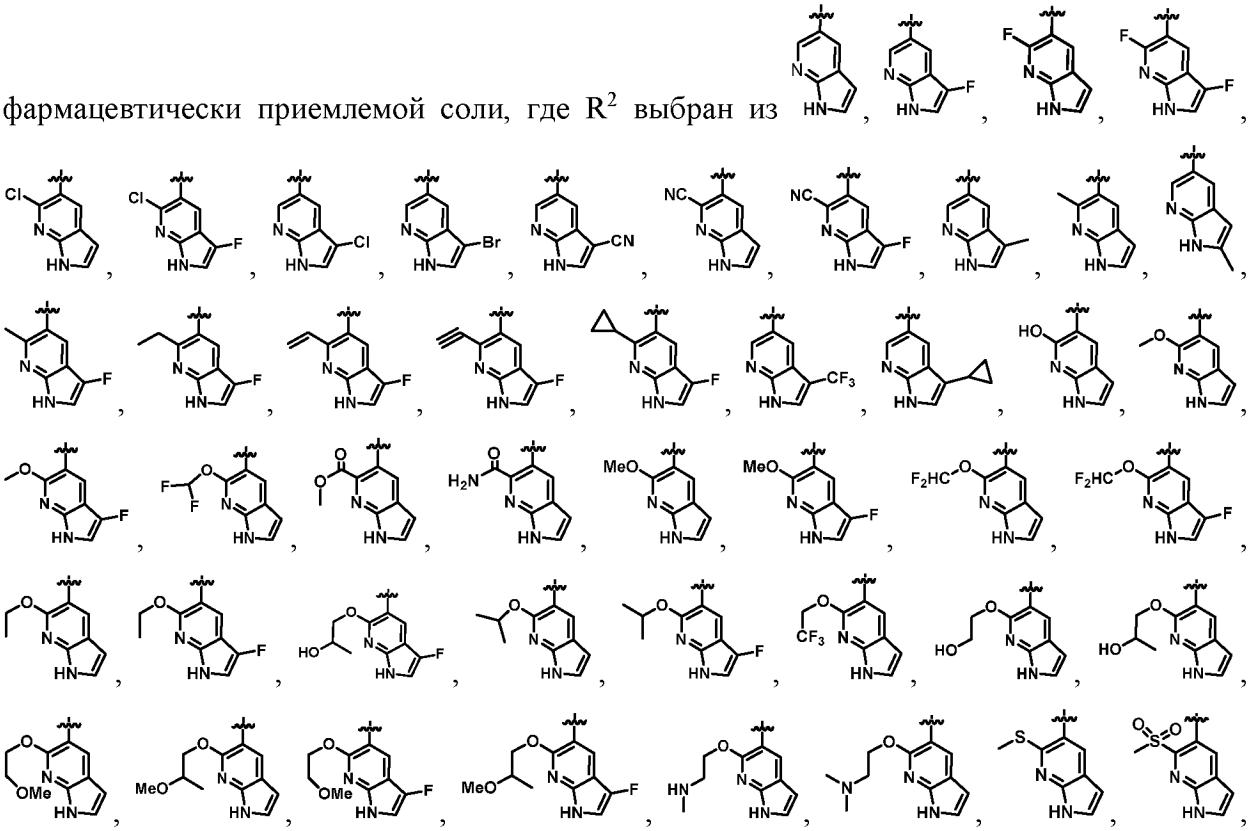
[97] Согласно другому варианту осуществления (22) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (21) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^2 выбран из  ,  ,  и  , которые являются незамещенными или замещенными по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X, предпочтительно, R^2 представляет собой  , которые являются незамещенными или замещенными по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X. Согласно другому варианту осуществления R^2 выбран из  ,  ,  и  , которые являются незамещенными или замещенными по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X, предпочтительно, R^2 представляет собой  .

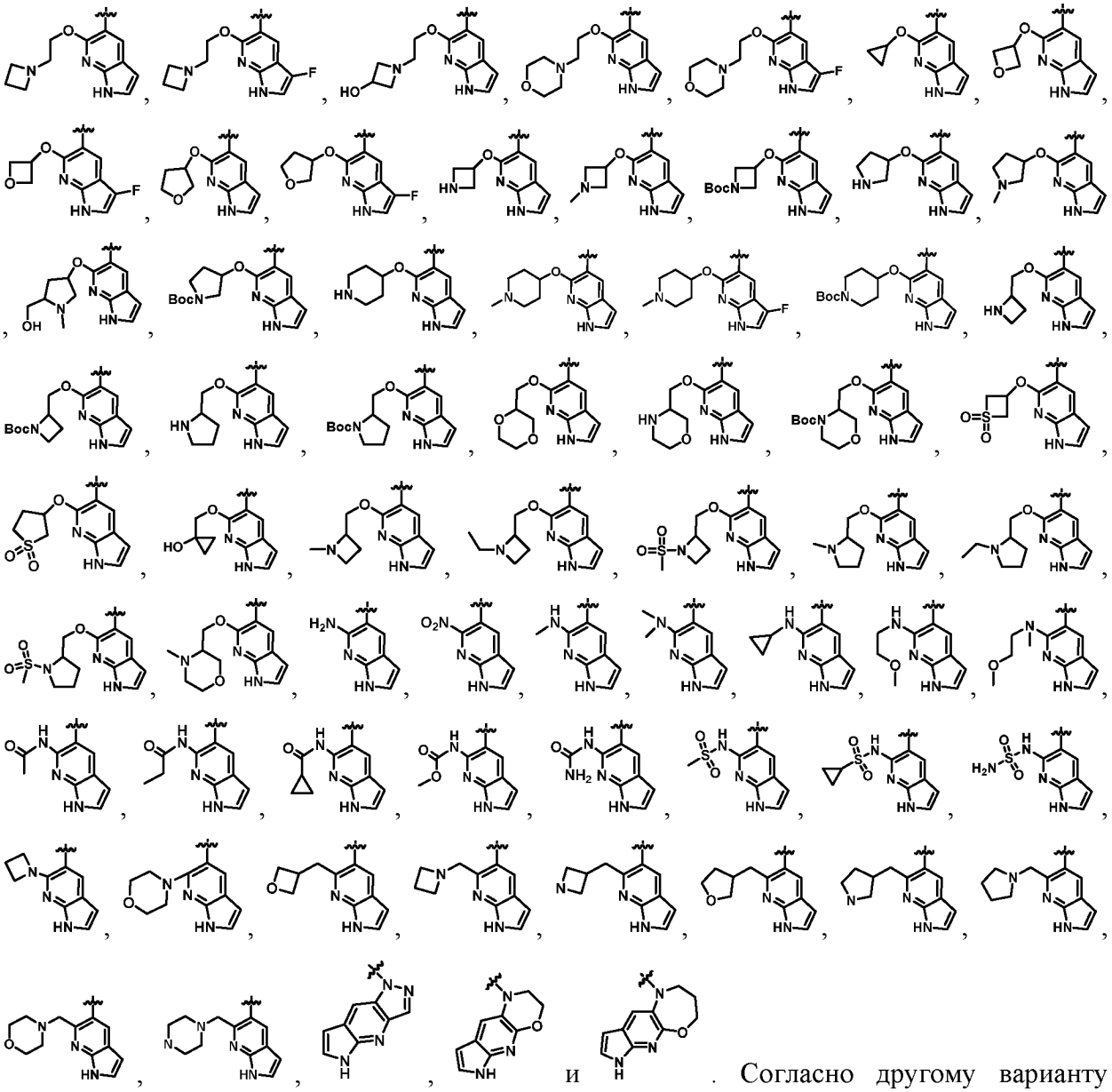
[98] Согласно другому варианту осуществления (23) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (22) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый заместитель R^X в R^2 независимо выбран из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, галогена, CN, NO_2, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_2OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)_rR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rNR^{a1}R^{b1}$ и $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{b1}$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y. Согласно другому варианту осуществления каждый заместитель R^X в R^2 независимо выбран из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, галогена, CN, NO_2, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)R^{b1}$, -

$(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_2OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)_rR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rNR^{a1}R^{b1}$ и $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{b1}$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y. Согласно другому варианту осуществления каждый заместитель R^X в R^2 независимо выбран из C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, галогена, CN, NO_2, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}R^{b1}$ и $-(CR^{c1}R^{d1})_tOR^{b1}$, где каждый алкил и циклоалкил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y, предпочтительно, каждый заместитель R^X в R^2 выбран из галогена, CN, NH_2, метила, трифторметила, циклопропила, метокси, метоксиэтокси и дифторметокси.

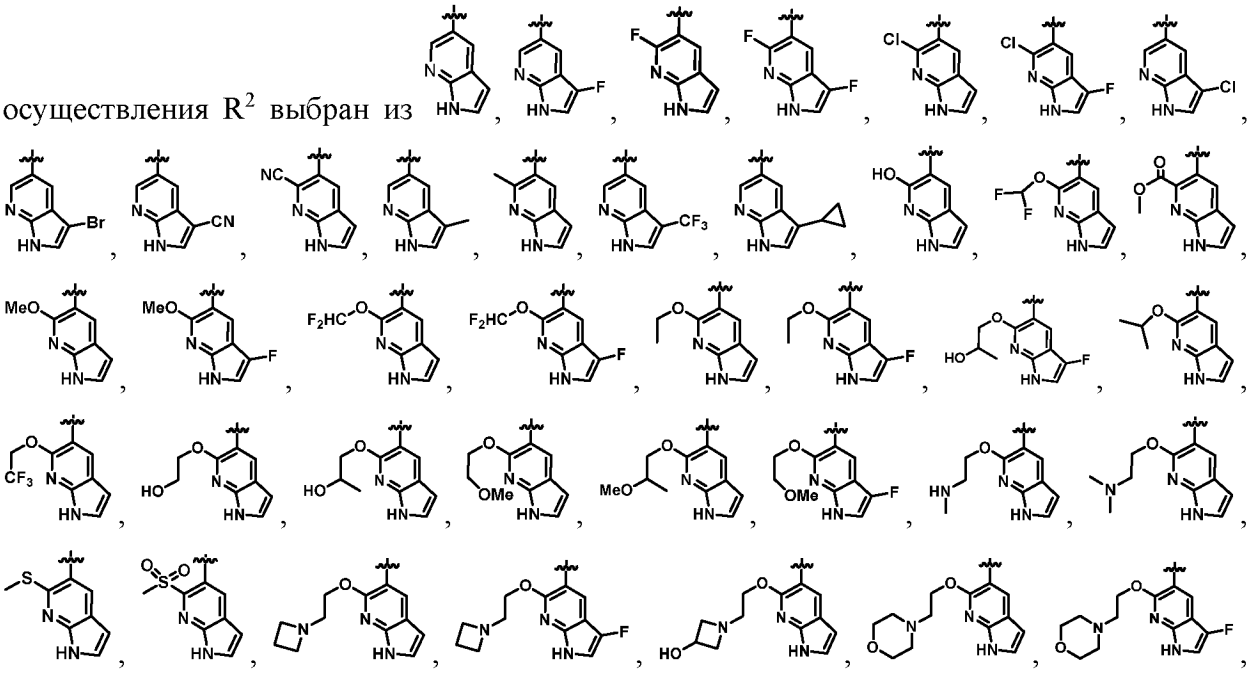
[99] Согласно другому варианту осуществления (24) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (23) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^{a1} и R^{b1} независимо выбраны из водорода, C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила и гетероциклил-C_{1-4} алкила, где каждый алкил, циклоалкил и гетероциклил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y.

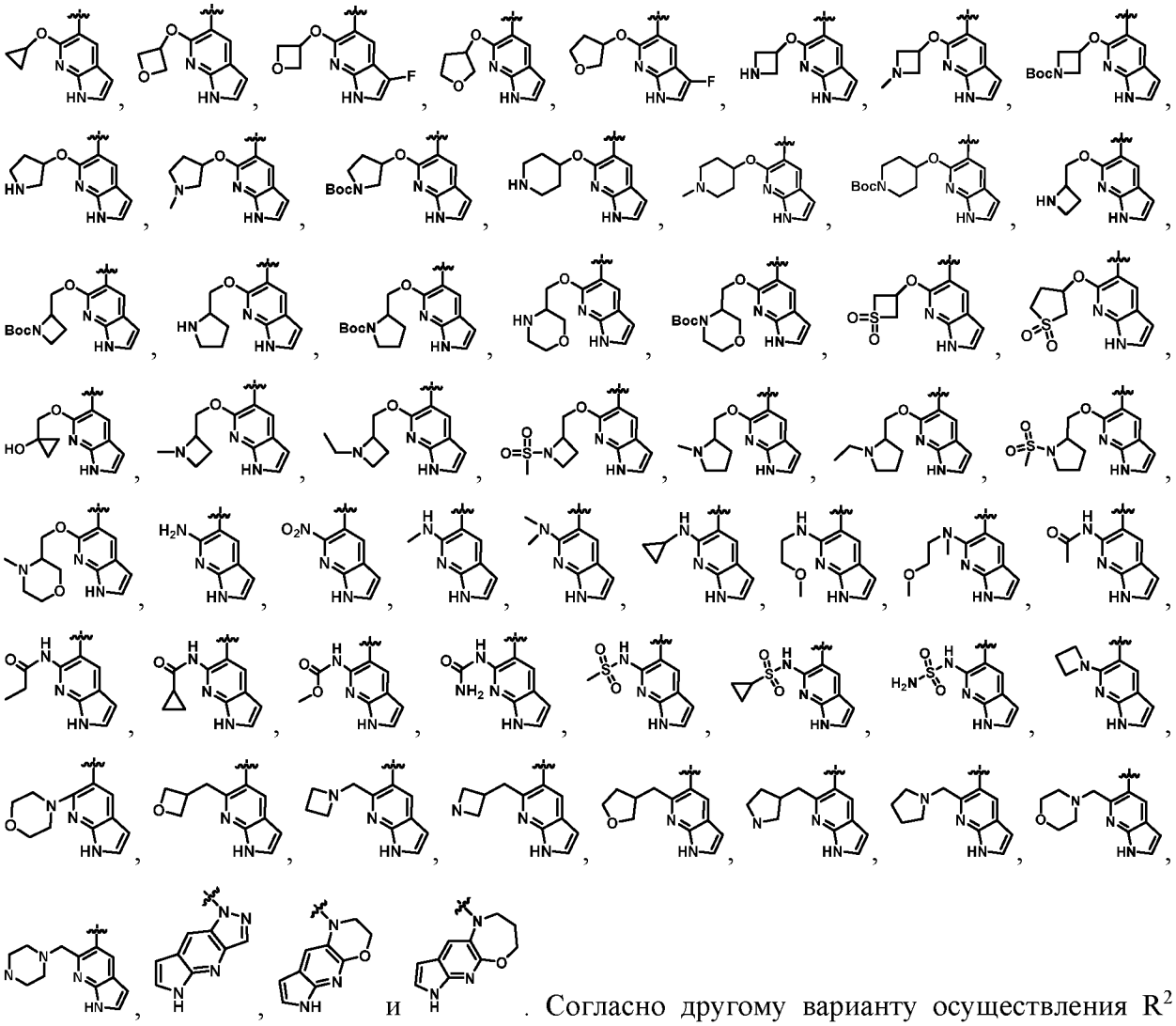
[100] Согласно другому варианту осуществления (25) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (24) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^2 выбран из



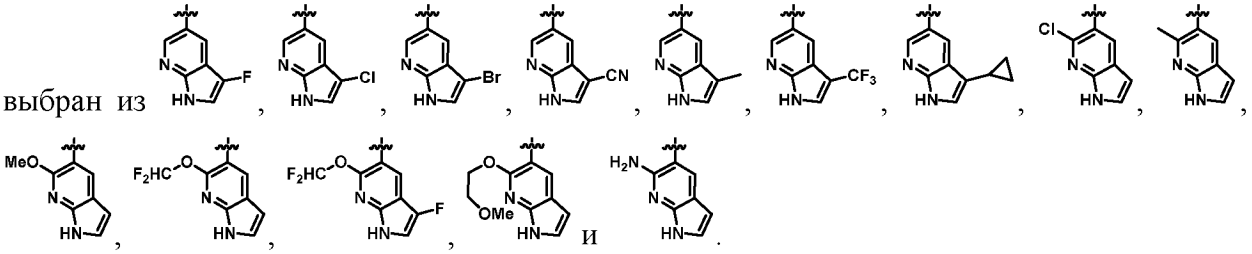


осуществления R^2 выбран из





. Согласно другому варианту осуществления R^2 выбран из



.

[101] Согласно другому варианту осуществления (26) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (25) или его фармацевтически приемлемой соли, где W выбран из $-CH_2-$, $-NR^{12}-$, -O-, $-S(O)_r-$ и $-S(O)(=NR^{12})-$. Согласно другому варианту осуществления W выбран из -CH-, $-NR^{12}-$, -O-, $-S(O)_r-$ и $-S(O)(=NR^{12})-$.

[102] Согласно другому варианту осуществления X^3 представляет собой CR^{10}, и X^1 представляет собой N. Согласно другому варианту осуществления X^3 представляет собой CR^{10}, и X^2 представляет собой N.

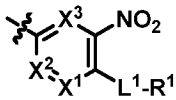
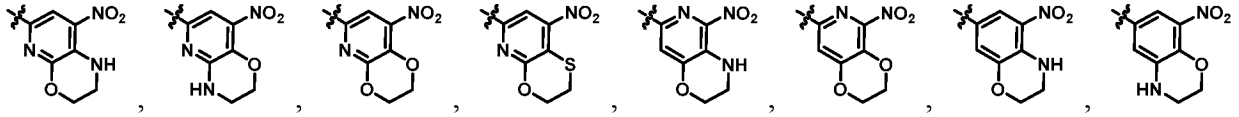
[103] Согласно другому варианту осуществления (27) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (26) или его

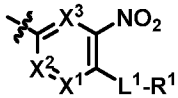
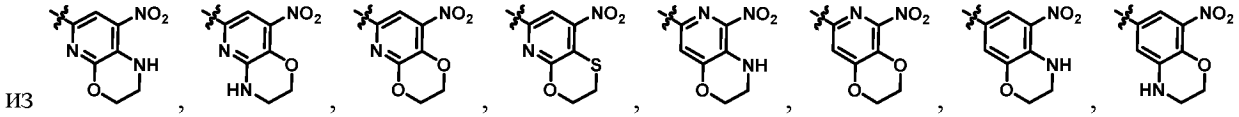
фармацевтически приемлемой соли, где X^1 представляет собой CR^8, X^2 представляет собой CR^9, и X^3 представляет собой CR^{10}.

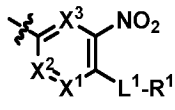
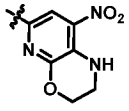
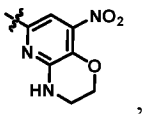
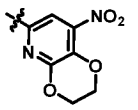
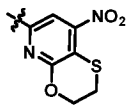
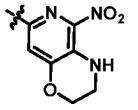
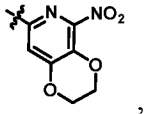
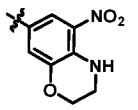
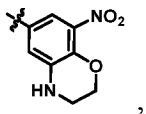
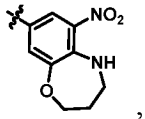
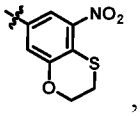
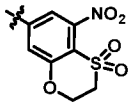
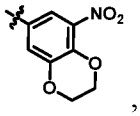
[104] Согласно другому варианту осуществления (28) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (27) или его фармацевтически приемлемой соли, где Y^1, Y^2 и Y^3 представляют собой CH.

[105] Согласно другому варианту осуществления (29) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (28) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^1 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют C_{5-8} циклоалкил или гетероциклическое кольцо из 5-12 атомов, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X.

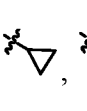
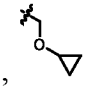
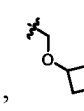
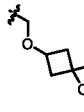
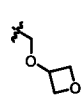
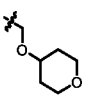
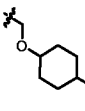
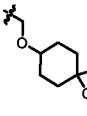
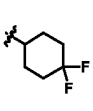
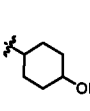
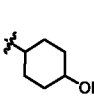
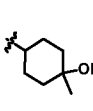
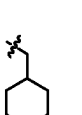
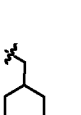
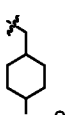
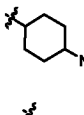
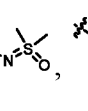
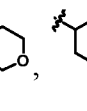
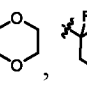
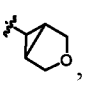
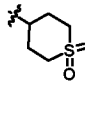
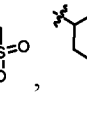
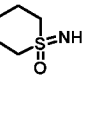
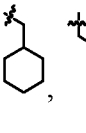
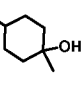
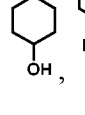
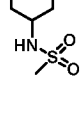
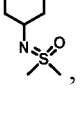
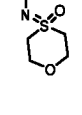
[106] Согласно другому варианту осуществления (30) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (29) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^1 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют гетероциклическое кольцо из 5-12 атомов, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X.

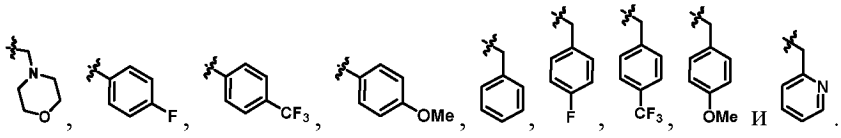
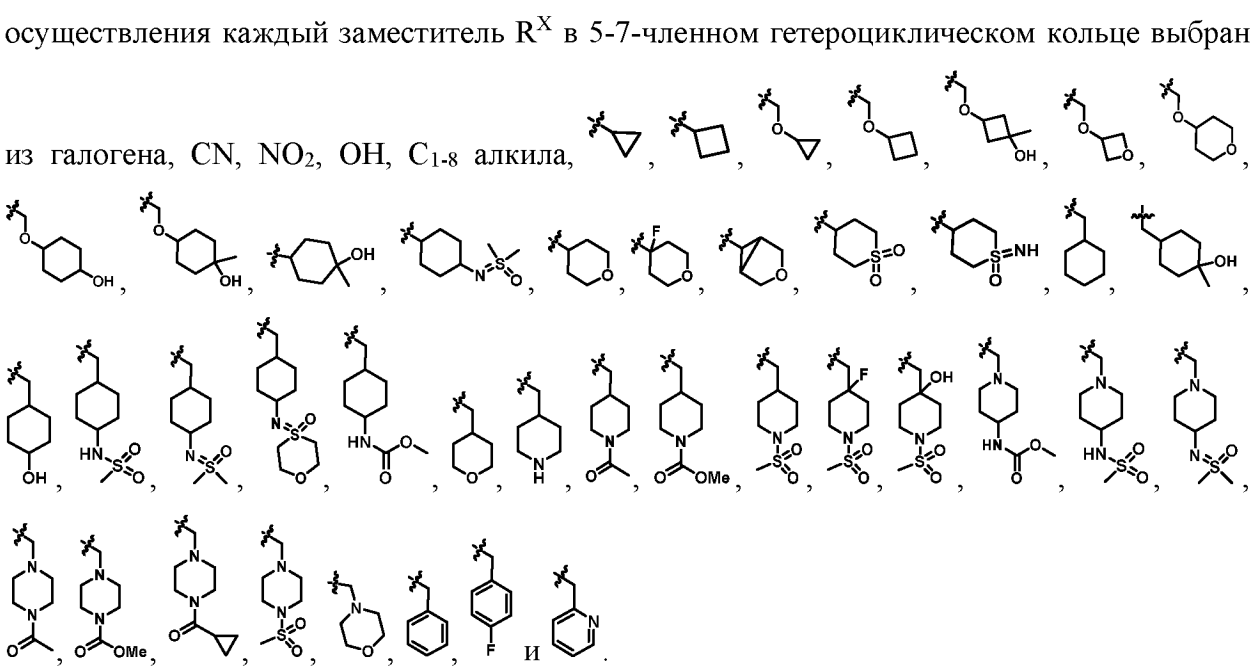
[107] Согласно другому варианту осуществления (31) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (30) или его фармацевтически приемлемой соли, где фрагмент  в формуле (I) выбран из  , где гетероциклическое кольцо, образованное R^1 и R^8, необязательно замещено 1, 2 или 3 группами R^X, где условное обозначение 〰 указывает на точку присоединения к оставшейся части молекулы.

Согласно другому варианту осуществления фрагмент  в формуле (I) выбран из  , где гетероциклическое кольцо, образованное

R^1 и R^8, необязательно замещено 1, 2 или 3 группами R^X, где условное обозначение ~~~ указывает на точку присоединения к оставшейся части молекулы. Согласно другому варианту осуществления фрагмент  в формуле (I) выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  , где гетероциклическое кольцо, образованное R^1 и R^8, необязательно замещено 1, 2 или 3 группами R^X, где условное обозначение ~~~ указывает на точку присоединения к оставшейся части молекулы.

[108] Согласно другому варианту осуществления (32) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (31) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый заместитель R^X в 5-12-членном гетероциклическом кольце независимо выбран из C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, галогена, CN, NO_2, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}R^{b1}$ и $-(CR^{c1}R^{d1})_tOR^{b1}$, где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y.

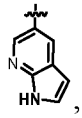
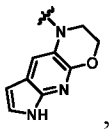
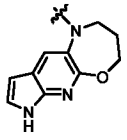
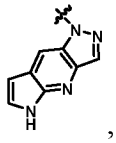
[109] Согласно другому варианту осуществления (33) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (32) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый заместитель R^X в 5-12-членном гетероциклическом кольце выбран из галогена, CN, NO_2, OH, C_{1-8} алкила,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , , ,  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

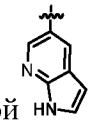



где

значения W, A, B, Z, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, m, m1, m2, n, n1, n2, p, p1, p2 и q определены в формуле (I).

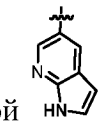
[113] Согласно другому варианту осуществления (37) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (36) или его фармацевтически приемлемой соли, R^2 выбран из гетероарила и гетероциклила, где каждый гетероарил и гетероциклил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X. Согласно варианту осуществления R^2 представляет собой гетероарил или гетероциклил, содержащий конденсированную с пиридилом пиррольную структуру.

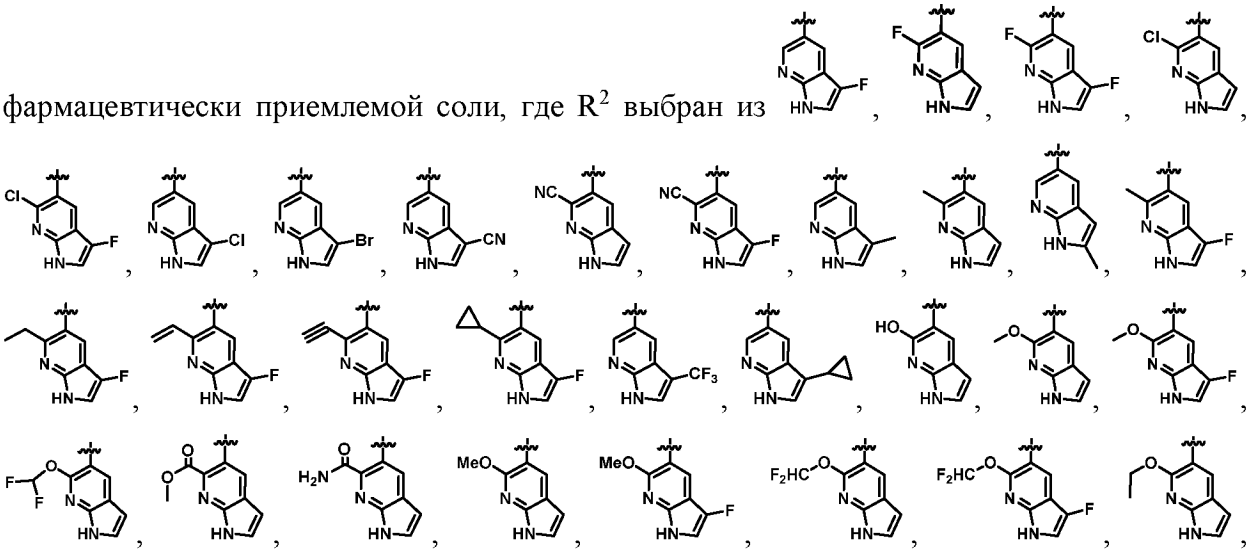
[114] Согласно другому варианту осуществления (38) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (37) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^2 выбран из  ,  ,  и  , которые являются незамещенными или замещенными по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X. Согласно другому варианту осуществления каждый заместитель R^X в R^2 выбран из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, галогена, CN, NO_2, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_2OR^{b1}$ и $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)_rR^{b1}$, где каждый алкил, алкенил, алкинил и циклоалкил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y, предпочтительно, каждый заместитель R^X в R^2 выбран из галогена, CN, NH_2, метила, метокси и дифторметокси.

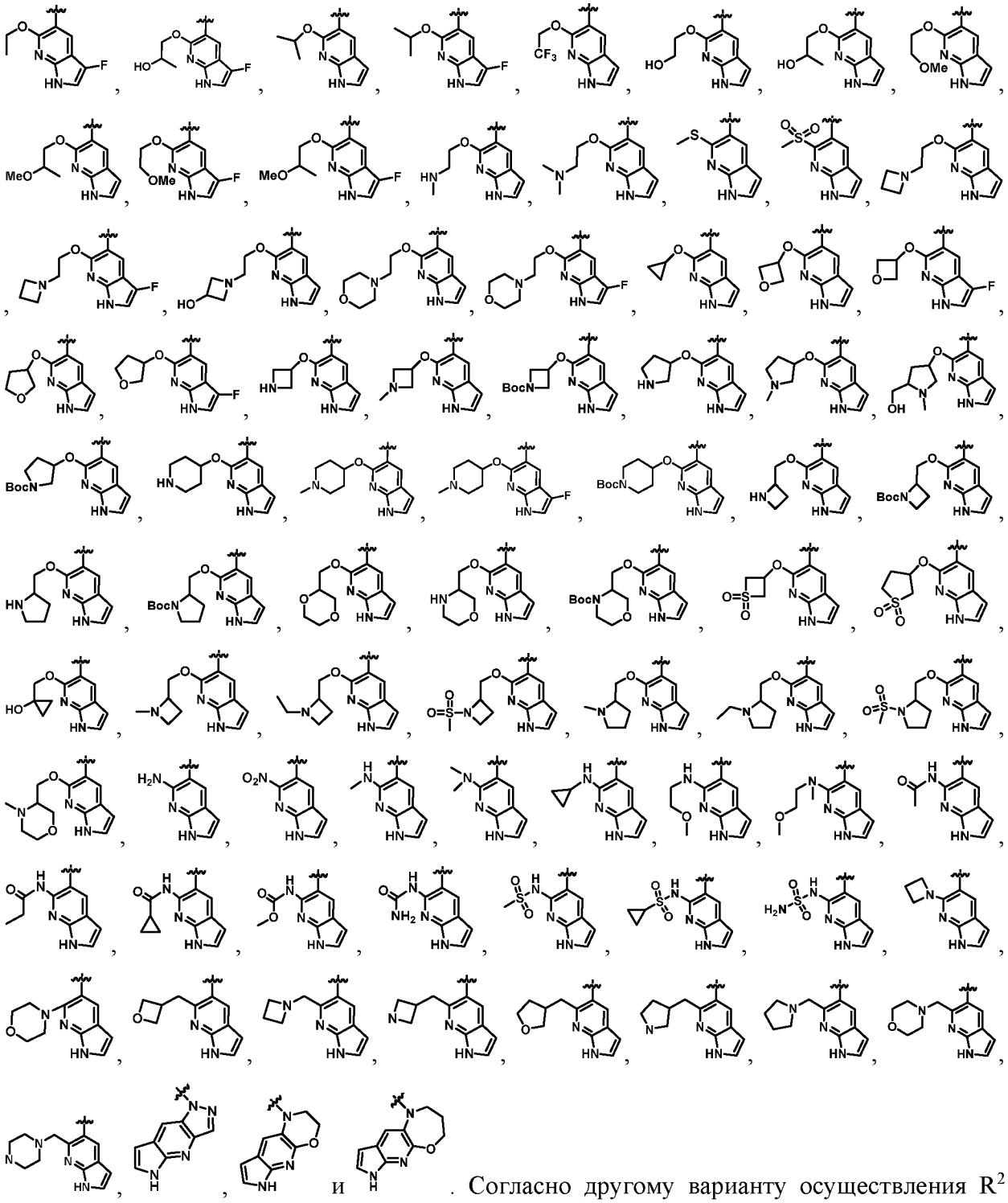
[115] Согласно другому варианту осуществления (39) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (38) или его фармацевтически приемлемой соли, где в том случае, когда L^2 представляет собой -O-, и R^2 представляет собой  , R^2 замещен по меньшей мере одним R^X.

[116] Согласно другому варианту осуществления (40) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (39) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый заместитель R^X в R^2 независимо выбран из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, галогена, CN, NO_2, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_2OR^{b1}$, -

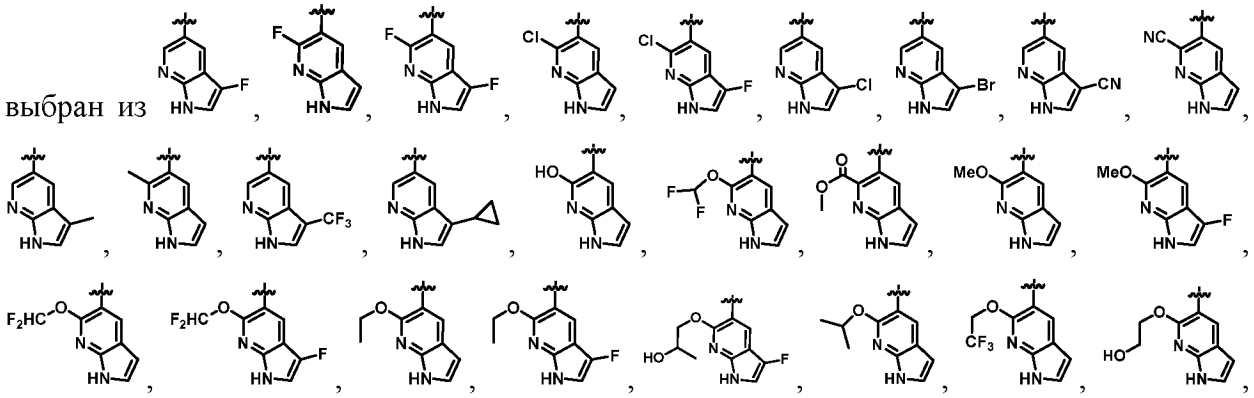
$(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)_rR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rNR^{a1}R^{b1}$ и $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{b1}$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y. Согласно другому варианту осуществления каждый заместитель R^X в R^2 независимо выбран из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, галогена, CN, NO_2, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_2OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)_rR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rNR^{a1}R^{b1}$ и $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{b1}$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y.

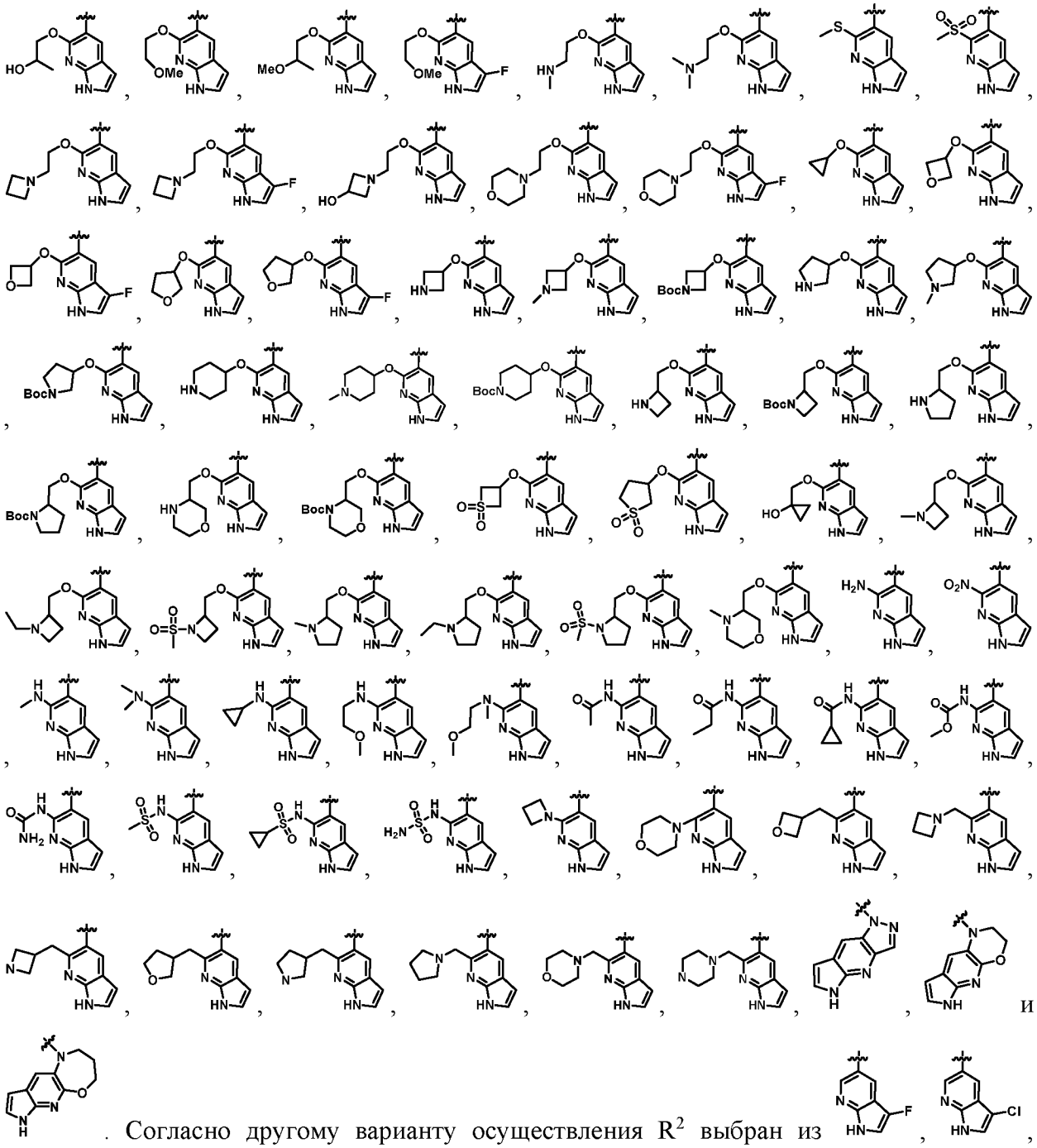
[117] Согласно другому варианту осуществления в том случае, когда L^2 представляет собой -O-, и R^2 представляет собой  , R^2 замещен по меньшей мере одним R^X, каждый заместитель R^X в R^2 независимо выбран из C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, галогена, CN, NO_2, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}R^{b1}$ и $-(CR^{c1}R^{d1})_tOR^{b1}$, где каждый алкил и циклоалкил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y, предпочтительно, каждый заместитель R^X в R^2 выбран из галогена, CN, NH_2, метила, трифторметила, циклопропила, метокси, метоксиэтокси и дифторметокси.

[118] Согласно другому варианту осуществления (41) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (40) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^2 выбран из 

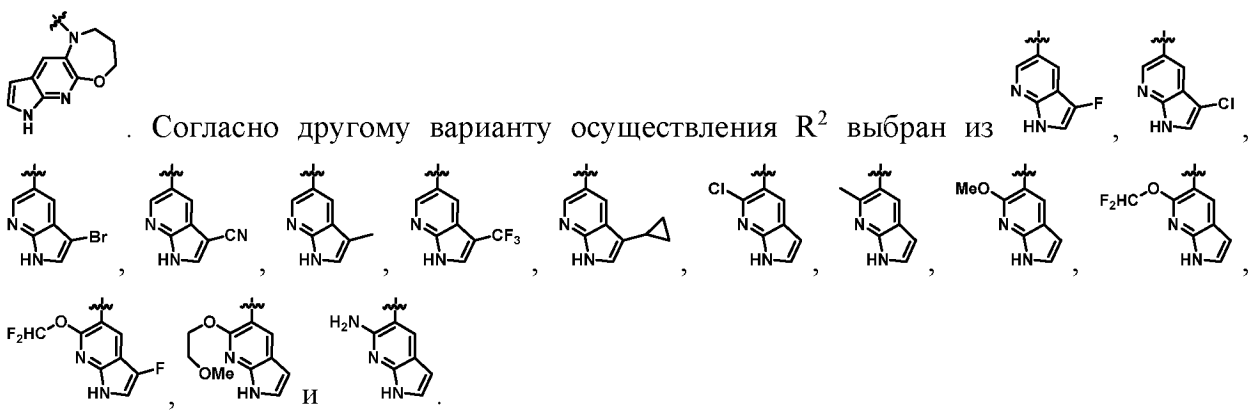


. Согласно другому варианту осуществления R^2 выбран из





. Согласно другому варианту осуществления R^2 выбран из



.

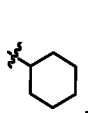
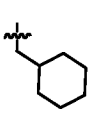
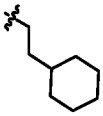
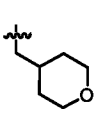
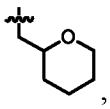
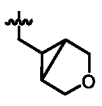
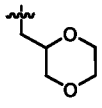
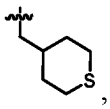
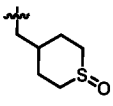
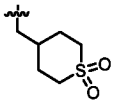
[119] Согласно другому варианту осуществления (42) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (41) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^1 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, не формируют кольцо.

[120] Согласно другому варианту осуществления (43) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (42) или его фармацевтически приемлемой соли, где A представляет собой CH, W выбран из $-CR^{11}-$.

[121] Согласно другому варианту осуществления (44) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (43) или его фармацевтически приемлемой соли, где L^2 выбран из $-(CR^{C0}R^{D0})_uO(CR^{C0}R^{D0})_t-$ и $-(CR^{C0}R^{D0})_uS(O)_r(CR^{C0}R^{D0})_t-$, предпочтительно, L_2 выбран из -O- и $S(O)_r$.

[122] Согласно другому варианту осуществления (45) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (44) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^1 выбран из C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A1}R^{B1}$, $-OR^{A1}$, $-C(O)R^{A1}$, $-C(O)OR^{A1}$, $-OC(O)R^{A1}$, $-C(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}C(O)R^{B1}$, $-OC(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}C(O)OR^{B1}$, $-NR^{A1}C(O)NR^{A1}R^{B1}$ и $-S(O)_rR^{A1}$, где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X. Согласно варианту осуществления R^1 выбран из C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила и гетероциклил-C_{1-4} алкила, где каждый алкил, циклоалкил и гетероциклил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

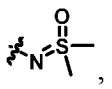
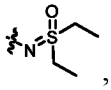
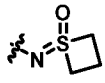
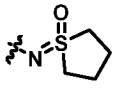
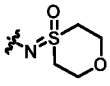
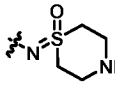
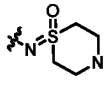
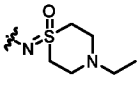
[123] Согласно другому варианту осуществления (46) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (45) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^1 выбран из C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

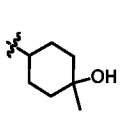
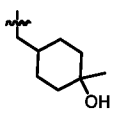
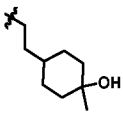
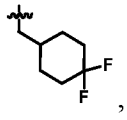
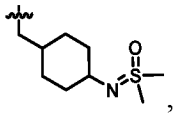
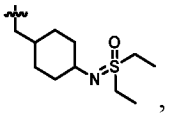
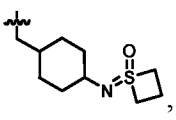
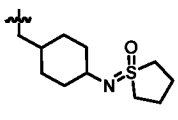
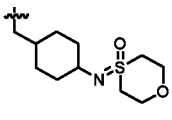
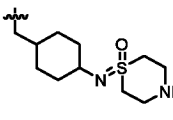
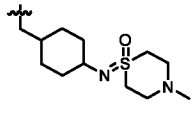
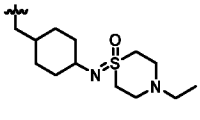
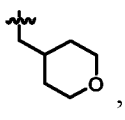
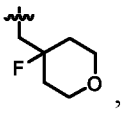
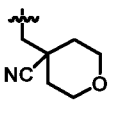
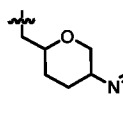
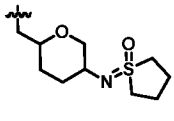
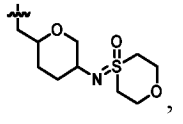
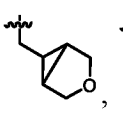
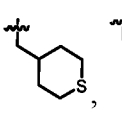
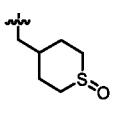
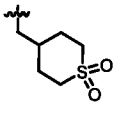
[124] Согласно другому варианту осуществления (47) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (46) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^1 выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  , которые являются незамещенными или замещенными по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

[125] Согласно другому варианту осуществления (48) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (47) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый заместитель R^X в R^1 независимо выбран из C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, галогена, CN, NO_2, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)R^{a1}$ и $-(CR^{c1}R^{d1})_tN=S(O)R^{a1}R^{b1}$, где каждый алкил и циклоалкил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y.

[126] Согласно другому варианту осуществления (49) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (48) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R^{a1} и каждый R^{b1} независимо выбраны из водорода, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила и C_{2-10} алкинила, где каждый алкил, алкенил и алкинил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y;

или R^{a1} и R^{b1} вместе с атомом(атомами), к которому(которым) они присоединены, формируют гетероциклическое кольцо из 4-8 атомов, содержащее 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^Y.

[127] Согласно другому варианту осуществления (50) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (49) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый заместитель R^X в R^1 независимо выбран из OH, CN, галогена, C_{1-10} алкила,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  .

[128] Согласно другому варианту осуществления (51) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (50) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^1 выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  .

[129] Согласно другому варианту осуществления (52) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (51) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^8 выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A8}R^{B8}$, $-OR^{A8}$, $-C(O)R^{A8}$, $-C(O)OR^{A8}$, $-OC(O)R^{A8}$, $-C(O)NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}C(O)R^{B8}$, $-OC(O)NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}C(O)OR^{B8}$, $-NR^{A8}C(O)NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}C(S)NR^{A8}R^{B8}$, $-S(O)_rR^{A8}$, $-S(O)_2OR^{A8}$, $-OS(O)_2R^{A8}$, $-NR^{A8}S(O)_rR^{B8}$ и $-S(O)_rNR^{A8}R^{B8}$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

[130] Согласно другому варианту осуществления (53) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (52) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^8 выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A8}R^{B8}$, $-OR^{A8}$, $-C(O)R^{A8}$, $-C(O)OR^{A8}$, $-OC(O)R^{A8}$ и $-S(O)_rR^{A8}$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X, предпочтительно, R^8 представляет собой водород.

[131] Согласно другому варианту осуществления (54) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (53) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^9 выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A9}R^{B9}$, $-OR^{A9}$ и $-C(O)R^{A9}$, где каждый алкил, алкенил и циклоалкил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

[132] Согласно другому варианту осуществления (55) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (54) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^9 выбран из водорода, галогена, CN, OH, метила, этила и трифторметила.

[133] Согласно другому варианту осуществления (56) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (55) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^{10} выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NH_2$ и -OH, где каждый алкил, алкенил и циклоалкил является незамещенным или замещен по меньшей

мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X, предпочтительно, R^{10} выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, CN, NO_2, $-NH_2$ и -OH, где алкил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

[134] Согласно другому варианту осуществления (57) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (56) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^{11} выбран из водорода, C_{1-10} алкила и C_{3-10} циклоалкила, где каждый алкил и циклоалкил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X, предпочтительно, R^{11} представляет собой водород.

[135] Согласно другому варианту осуществления (58) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (57) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^{12} выбран из водорода, C_{1-10} алкила и C_{3-10} циклоалкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, $-C(O)R^{A12}$, $-C(O)NR^{A12}R^{B12}$, $-C(O)OR^{A12}$, $-S(O)_rR^{A12}$ и $-S(O)_rNR^{A12}R^{B12}$, где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X. Согласно другому варианту осуществления R^{12} выбран из водорода, C_{1-10} алкила и C_{3-10} циклоалкила, $-C(O)R^{A12}$, $-C(O)OR^{A12}$, $-S(O)_rR^{A12}$, где каждый алкил и циклоалкил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

[136] Согласно другому варианту осуществления (59) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (58) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^{12} выбран из водорода, метила, этила, циклопропила, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OCH_3$, $-S(O)_2CH_3$,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  . Согласно другому варианту осуществления R^{12} выбран из водорода, метила, этила, циклопропила, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OCH_3$ и $-S(O)_2CH_3$.

[137] Согласно другому варианту осуществления (60) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (59) или его фармацевтически приемлемой соли, где «R^4 и R^{11}» или «R^4 и R^{12}» вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют C_{3-10} циклоалкил или гетероциклическое кольцо из 4-12 атомов, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X.

[138] Согласно другому варианту осуществления (61) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (60) или его фармацевтически приемлемой соли, где «R^4 и R^{11}» или «R^4 и R^{12}» вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют C_{3-8} циклоалкил или гетероциклическое кольцо из 4-10 атомов, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X.

[139] Согласно другому варианту осуществления (62) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (61) или его фармацевтически приемлемой соли, где m1 и m2 независимо выбраны из 0 и 1.

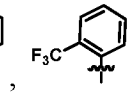
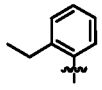
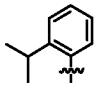
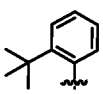
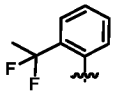
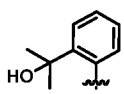
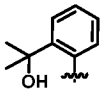
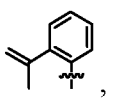
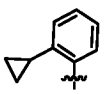
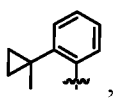
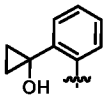
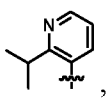
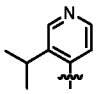
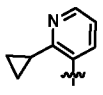
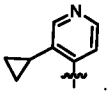
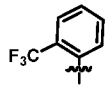
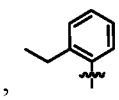
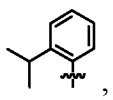
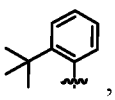
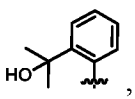
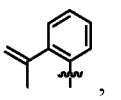
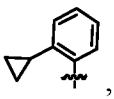
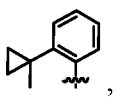
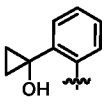
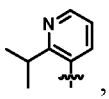
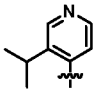
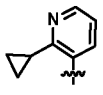
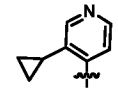
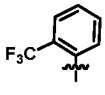
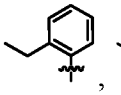
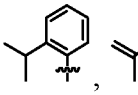
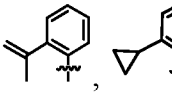
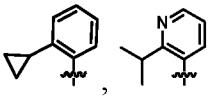
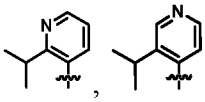
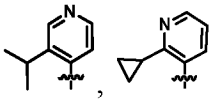
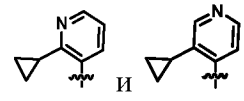
[140] Согласно другому варианту осуществления (63) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (62) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^3 выбран из арила и гетероарила, где каждый арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

[141] Согласно другому варианту осуществления (64) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (63) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^3 выбран из фенила и пиридинила, где фенил и пиридинил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X. Согласно варианту осуществления пиридинил представляет собой пирид-3-ил или пирид-4-ил.

[142] Согласно другому варианту осуществления (65) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (64) или его фармацевтически приемлемой соли, каждый заместитель R^X в R^3 выбран из галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{3-10} циклоалкила, где каждый алкил, алкенил и циклоалкил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y.

[143] Согласно другому варианту осуществления (66) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (65) или его фармацевтически приемлемой соли, каждый заместитель R^X в R^3 выбран из галогена, метила, этила, изопропила, *трет*-бутила, пропенила и циклопропила, где каждый метил, этил, изопропил, пропенил и циклопропил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, C_{1-10} алкила, CN, NO_2, $-NH_2$ и -OH. Согласно варианту осуществления пропенил представляет собой 1-пропен-2-ил. Согласно другому варианту осуществления каждый заместитель R^X в R^3 выбран из галогена, метила, этила, изопропила, пропенила и циклопропила, где каждый

метил, этил, изопропил, пропенил и циклопропил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена.

[144] Согласно другому варианту осуществления (67) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (66) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^3 выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  . Согласно другому варианту осуществления R^3 выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  . Согласно другому варианту осуществления R^3 выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , и . Согласно другому варианту осуществления R^3 выбран из , .

[145] Согласно другому варианту осуществления (68) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (67) или его фармацевтически приемлемой соли, где m выбран из 0, 1 и 2.

[146] Согласно другому варианту осуществления (69) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (68) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R^4 независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A4}R^{B4}$, $-OR^{A4}$, $-C(O)R^{A4}$, $-C(O)OR^{A4}$, $-OC(O)R^{A4}$, $-C(O)NR^{A4}R^{B4}$ и $-S(O)_rR^{A4}$, где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

любые два из R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют C_{3-8} циклоалкил или гетероциклическое кольцо из 4-8 атомов, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X.

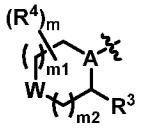
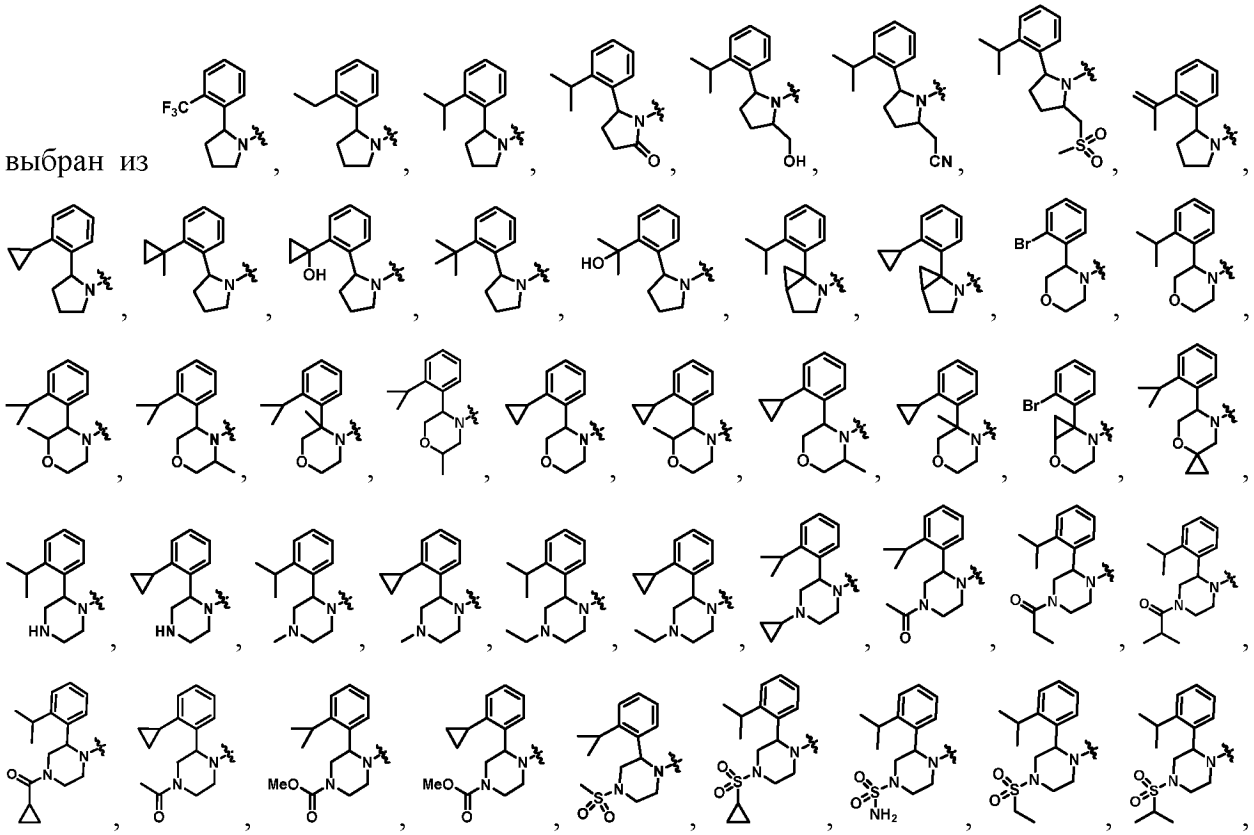
[147] Согласно другому варианту осуществления (70) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (69) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R^4 независимо выбран из водорода,

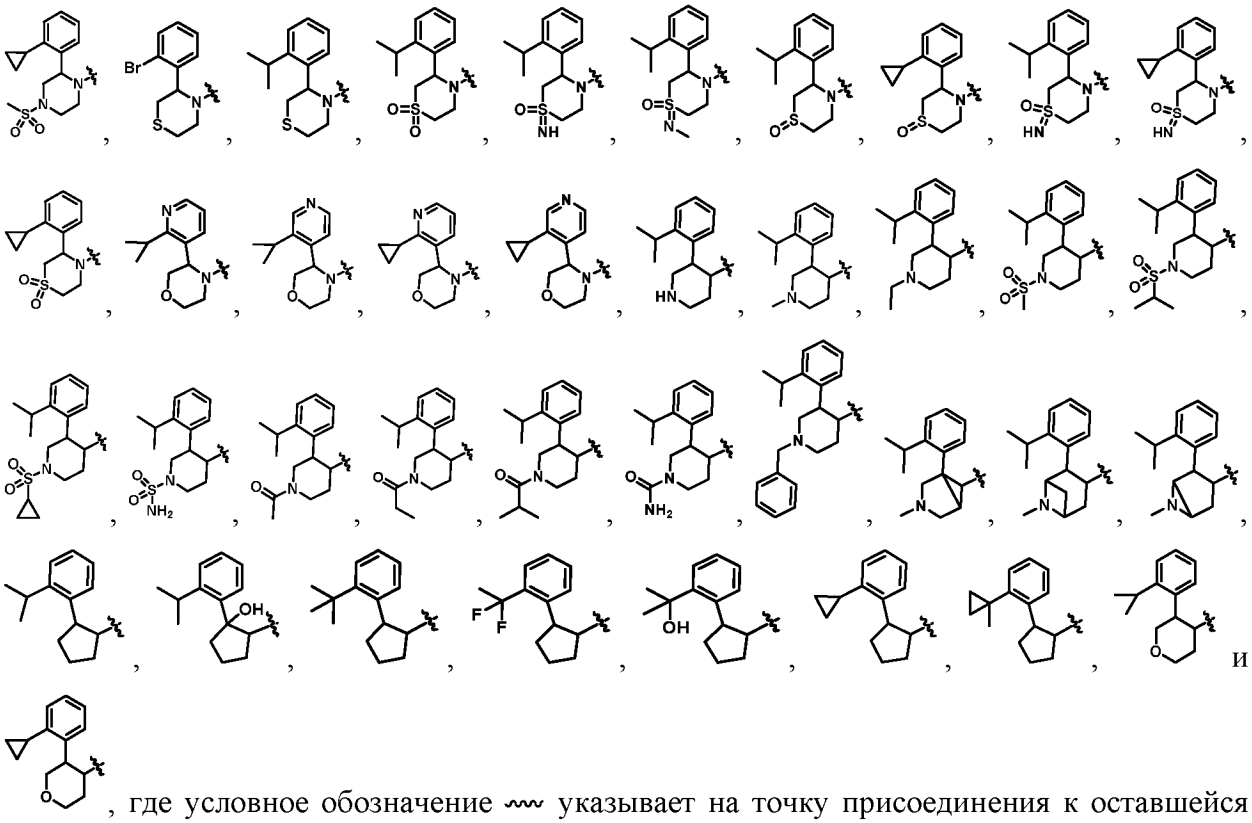
галогена, -OH, метила, этила, изопропила и циклопропила, где каждый метил, этил, изопропил и циклопропил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

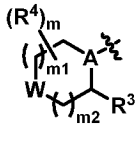
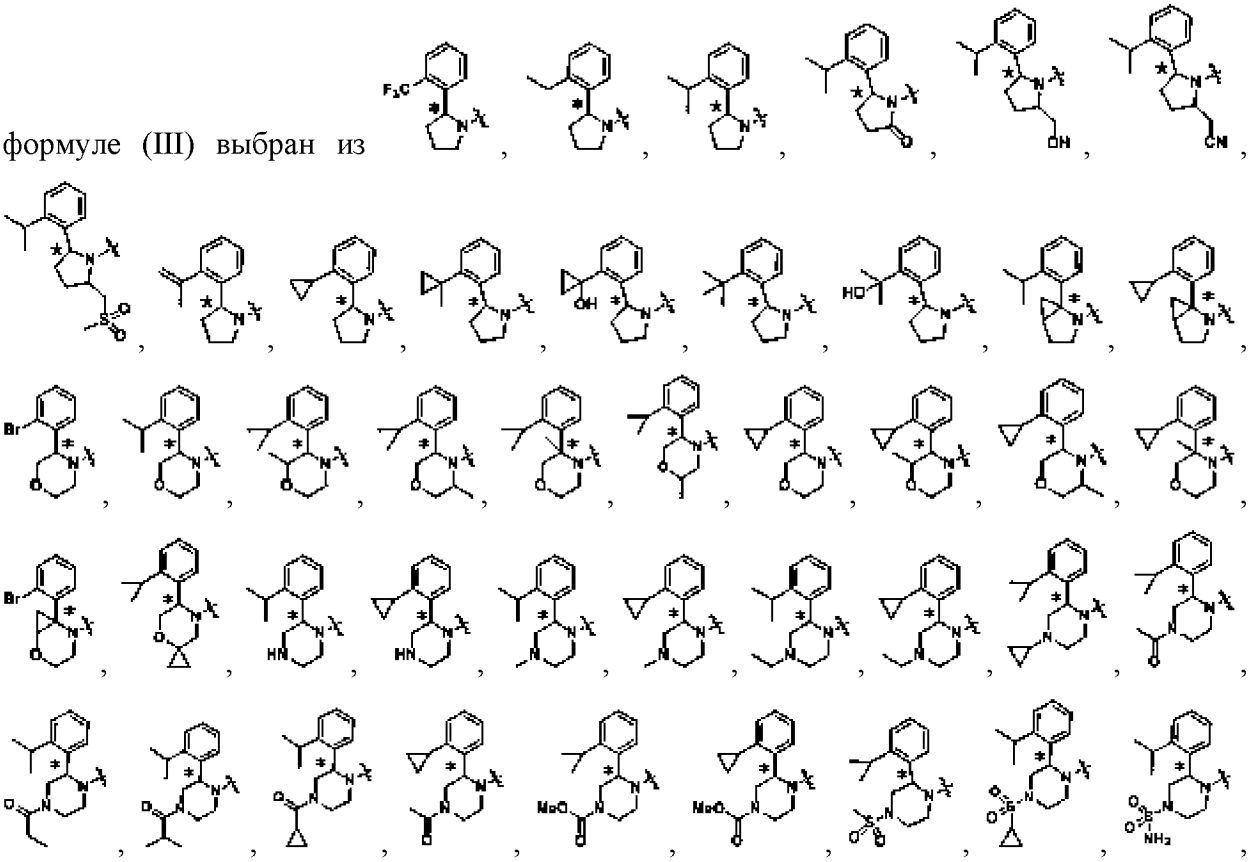
или любые два из R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют циклопропил, где циклопропил является незамещенным или замещен 1, 2 или 3 группами R^X.

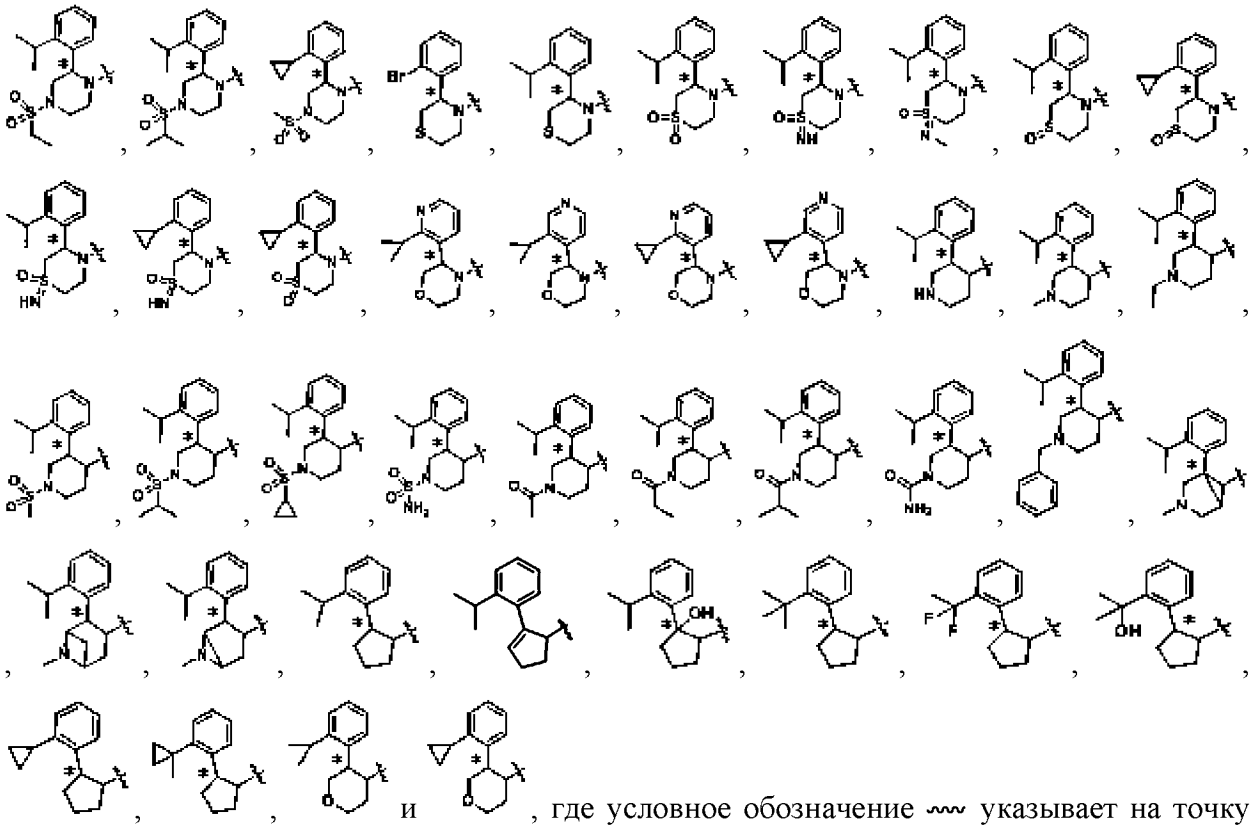
[148] Согласно другому варианту осуществления каждый R^4 независимо выбран из водорода, галогена, метила, этила, изопропила и циклопропила, где каждый метил, этил, изопропил и циклопропил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

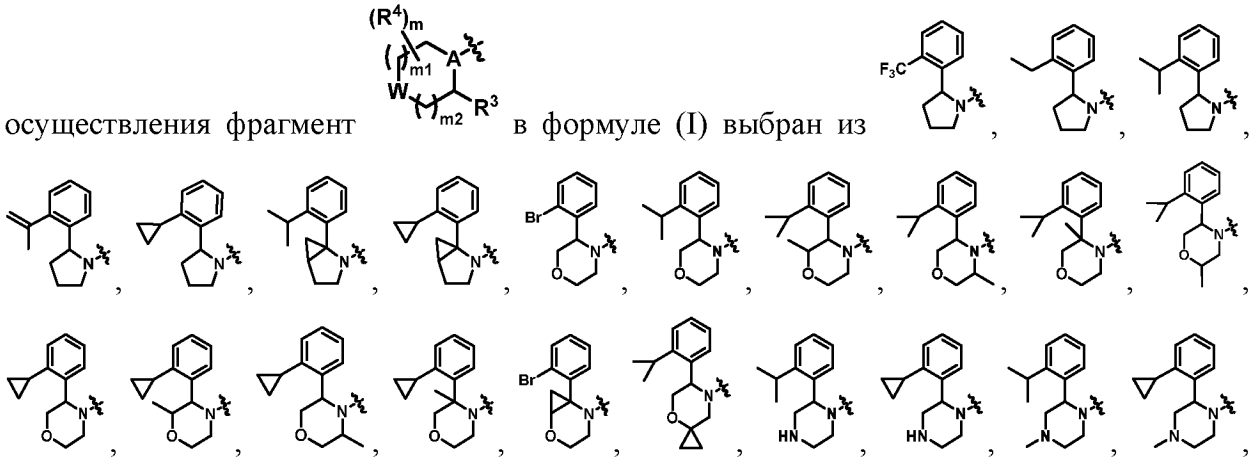
или любые два из R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют циклопропил, где циклопропил является незамещенным или замещен 1, 2 или 3 группами R^X.

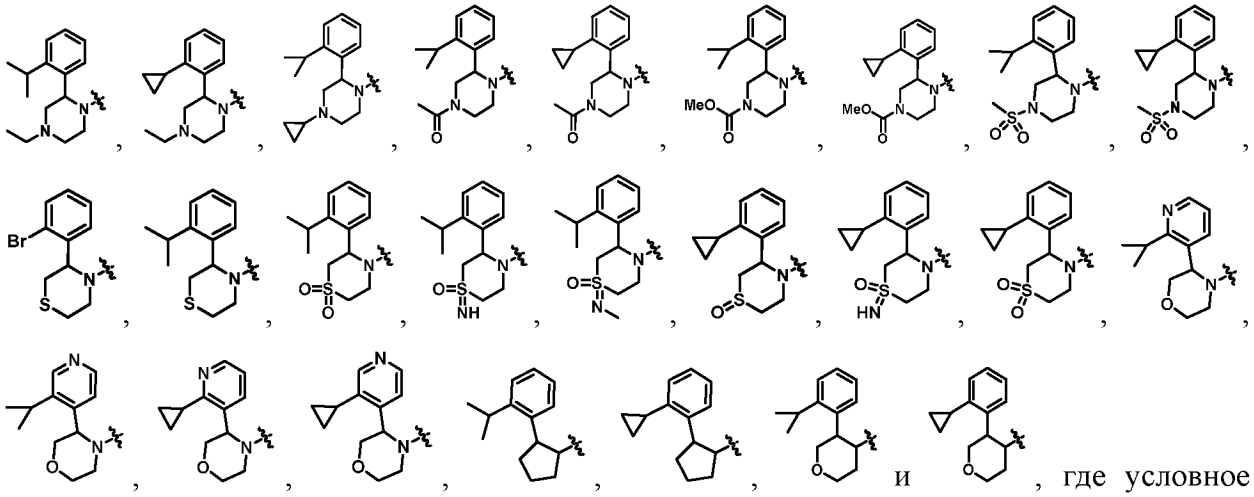
[149] Согласно другому варианту осуществления (71) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (70) или его фармацевтически приемлемой соли, где фрагмент  в формуле (I) и формуле (III) выбран из 



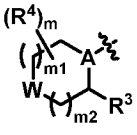
, где условное обозначение 〰 указывает на точку присоединения к оставшейся части молекулы. Согласно варианту осуществления фрагмент  в формуле (I) и формуле (III) выбран из 

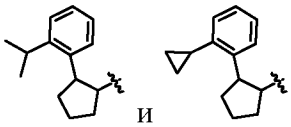


и , где условное обозначение ~~~ указывает на точку присоединения к оставшейся части молекулы, где атом углерода, помеченный *, представляет собой асимметрический центр. Согласно варианту осуществления асимметрический центр представляет собой атом углерода в S-конфигурации, обогащенный S-конфигурацией атом углерода, атом углерода в R-конфигурации, обогащенный R-конфигурацией атом углерода или рацемический атом углерода. Согласно варианту осуществления асимметрический центр представляет собой атом углерода в R-конфигурации, обогащенный R-конфигурацией атом углерода или рацемический атом углерода, в особенности атом углерода в R-конфигурации. Согласно варианту осуществления асимметрический центр представляет собой атом углерода в S-конфигурации, обогащенный S-конфигурацией атом углерода или рацемический атом углерода, в особенности атом углерода в S-конфигурации. Согласно другому варианту осуществления фрагмент в формуле (I) выбран из 



, где условное обозначение ~~~ указывает на точку присоединения к оставшейся части молекулы.

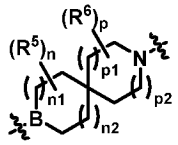
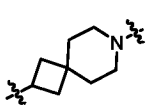
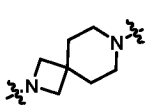
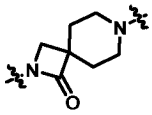
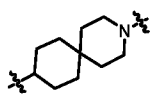
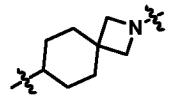
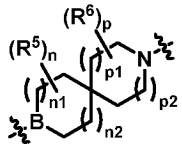
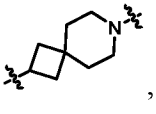
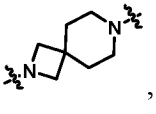
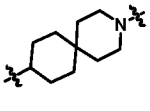
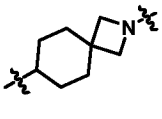
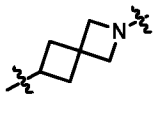
[150] Согласно другому варианту осуществления (72) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (71) или его фармацевтически приемлемой соли, где фрагмент  в формуле (I) выбран из



, где условное обозначение ~~~ указывает на точку присоединения к оставшейся части молекулы.

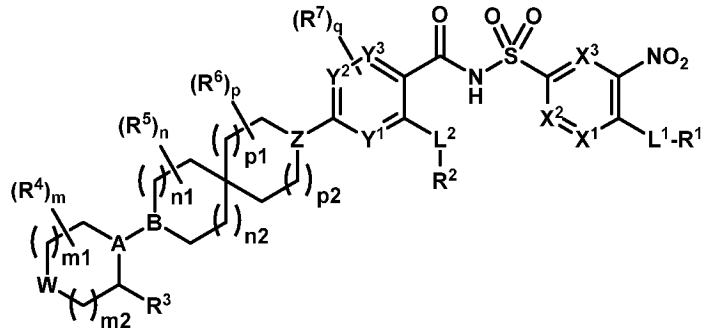
[151] Согласно другому варианту осуществления (73) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (72) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R^5 независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, CN, NO_2, $-NR^{A5}R^{B5}$, $-OR^{A5}$ и $-C(O)R^{A5}$, где каждый алкил и циклоалкил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X; каждый R^6 независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, CN, NO_2, $-NR^{A5}R^{B5}$, $-OR^{A5}$ и $-C(O)R^{A5}$, где алкил и циклоалкил каждый является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X, предпочтительно, каждый R^5 и R^6 независимо выбраны из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, CN, NO_2, $-NH_2$ и -OH, где каждый алкил и циклоалкил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

[152] Согласно другому варианту осуществления (74) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (73) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^5 и R^6 представляют собой H.

[153] Согласно другому варианту осуществления (75) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (74) или его фармацевтически приемлемой соли, где фрагмент  в формуле (I) и формуле (III) выбран из  ,  ,  ,  ,  b  , где условное обозначение 〰 указывает на точку присоединения к оставшейся части молекулы. Согласно другому варианту осуществления фрагмент  в формуле (I) и формуле (III) выбран из  ,  ,  ,  и  , где условное обозначение 〰 указывает на точку присоединения к оставшейся части молекулы.

[154] Согласно другому варианту осуществления (76) настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления (1) - (75) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R^7 независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, CN, NO_2, $-NR^{A7}R^{B7}$, $-OR^{A7}$ и $-C(O)R^{A7}$, где каждый алкил и циклоалкил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X, предпочтительно, R^7 представляет собой водород.

[155] Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I'')



(I'')

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

X^1 выбран из N и CR^8;

X^2 выбран из N и CR^9;

X^3 выбран из N и CR^{10};

Y^1, Y^2 и Y^3 независимо выбраны из N и CH;

A и B независимо выбраны из N и CH;

W выбран из $-CR^{11}-$, $-NR^{12}-$, -O-, $-S(O)_r-$ и $-S(O)(=NR^{12})-$;

Z выбран из N и CH;

L^1 и L^2 независимо выбраны из связи, $-(CR^{C0}R^{D0})_u-$, $-(CR^{C0}R^{D0})_uO(CR^{C0}R^{D0})_t-$, $-(CR^{C0}R^{D0})_uNR^{A0}(CR^{C0}R^{D0})_t-$ и $-(CR^{C0}R^{D0})_uS(O)_r(CR^{C0}R^{D0})_t-$;

R^1 выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A1}R^{B1}$, $-OR^{A1}$, $-C(O)R^{A1}$, $-C(=NR^{E1})R^{A1}$, $-C(=N-OR^{B1})R^{A1}$, $-C(O)OR^{A1}$, $-OC(O)R^{A1}$, $-C(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}C(O)R^{B1}$, $-C(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}C(=NR^{E1})R^{B1}$, $-OC(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}C(O)OR^{B1}$, $-NR^{A1}C(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}C(S)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}C(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}$, $-S(O)_rR^{A1}$, $-S(O)(=NR^{E1})R^{B1}$, $-N=S(O)R^{A1}R^{B1}$, $-S(O)_2OR^{A1}$, $-OS(O)_2R^{A1}$, $-NR^{A1}S(O)_rR^{B1}$, $-NR^{A1}S(O)(=NR^{E1})R^{B1}$, $-S(O)_rNR^{A1}R^{B1}$, $-S(O)(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}S(O)_2NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}S(O)(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}$, $-P(O)R^{A1}R^{B1}$ и $-P(O)(OR^{A1})(OR^{B1})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

R^2 и R^3 независимо выбраны из арила, гетероарила и гетероциклила, где каждый арил, гетероарил и гетероциклил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

каждый R^4 независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A4}R^{B4}$, $-OR^{A4}$, $-C(O)R^{A4}$, $-C(=NR^{E4})R^{A4}$, $-C(=N-OR^{B4})R^{A4}$, $-C(O)OR^{A4}$, $-OC(O)R^{A4}$, $-C(O)NR^{A4}R^{B4}$, $-NR^{A4}C(O)R^{B4}$, $-C(=NR^{E4})NR^{A4}R^{B4}$, $-NR^{A4}C(=NR^{E4})R^{B4}$, $-OC(O)NR^{A4}R^{B4}$, $-NR^{A4}C(O)OR^{B4}$, $-NR^{A4}C(O)NR^{A4}R^{B4}$, $-NR^{A4}C(S)NR^{A4}R^{B4}$, $-NR^{A4}C(=NR^{E4})NR^{A4}R^{B4}$, $-S(O)_rR^{A4}$, $-S(O)(=NR^{E4})R^{B4}$, $-N=S(O)R^{A4}R^{B4}$, $-S(O)_2OR^{A4}$, $-OS(O)_2R^{A4}$, $-NR^{A4}S(O)_rR^{B4}$, $-NR^{A4}S(O)(=NR^{E4})R^{B4}$, $-S(O)_rNR^{A4}R^{B4}$, $-S(O)(=NR^{E4})NR^{A4}R^{B4}$, $-NR^{A4}S(O)_2NR^{A4}R^{B4}$, $-NR^{A4}S(O)(=NR^{E4})NR^{A4}R^{B4}$, $-P(O)R^{A4}R^{B4}$ и $-P(O)(OR^{A4})(OR^{B4})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

или любые два из R^4 или «R^4 и R^{10}» или «R^4 и R^{11}» вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют C_{3-10} циклоалкил или гетероциклическое кольцо из 4-12 атомов, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X;

каждый R^5 независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A5}R^{B5}$, $-OR^{A5}$, $-C(O)R^{A5}$, $-C(=NR^{E5})R^{A5}$, $-C(=N\text{-}OR^{B5})R^{A5}$, $-C(O)OR^{A5}$, $-OC(O)R^{A5}$, $-C(O)NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}C(O)R^{B5}$, $-C(=NR^{E5})NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}C(=NR^{E5})R^{B5}$, $-OC(O)NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}C(O)OR^{B5}$, $-NR^{A5}C(O)NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}C(S)NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}C(=NR^{E5})NR^{A5}R^{B5}$, $-S(O)_rR^{A5}$, $-S(O)(=NR^{E5})R^{B5}$, $-N=S(O)R^{A5}R^{B5}$, $-S(O)_2OR^{A5}$, $-OS(O)_2R^{A5}$, $-NR^{A5}S(O)_rR^{B5}$, $-NR^{A5}S(O)(=NR^{E5})R^{B5}$, $-S(O)_rNR^{A5}R^{B5}$, $-S(O)(=NR^{E5})NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}S(O)_2NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}S(O)(=NR^{E5})NR^{A5}R^{B5}$, $-P(O)R^{A5}R^{B5}$ и $-P(O)(OR^{A5})(OR^{B5})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

или любые два из R^5 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, формируют C_{3-10} циклоалкил или гетероциклическое кольцо из 4-12 атомов, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X;

каждый R^6 независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A6}R^{B6}$, $-OR^{A6}$, $-C(O)R^{A6}$, $-C(=NR^{E6})R^{A6}$, $-C(=N\text{-}OR^{B6})R^{A6}$, $-C(O)OR^{A6}$, $-OC(O)R^{A6}$, $-C(O)NR^{A6}R^{B6}$, $-NR^{A6}C(O)R^{B6}$, $-C(=NR^{E6})NR^{A6}R^{B6}$, $-NR^{A6}C(=NR^{E6})R^{B6}$, $-OC(O)NR^{A6}R^{B6}$, $-NR^{A6}C(O)OR^{B6}$, $-NR^{A6}C(O)NR^{A6}R^{B6}$, $-NR^{A6}C(S)NR^{A6}R^{B6}$, $-NR^{A6}C(=NR^{E6})NR^{A6}R^{B6}$, $-S(O)_rR^{A6}$, $-S(O)(=NR^{E6})R^{B6}$, $-N=S(O)R^{A6}R^{B6}$, $-S(O)_2OR^{A6}$, $-OS(O)_2R^{A6}$, $-NR^{A6}S(O)_rR^{B6}$, $-NR^{A6}S(O)(=NR^{E6})R^{B6}$, $-S(O)_rNR^{A6}R^{B6}$, $-S(O)(=NR^{E6})NR^{A6}R^{B6}$, $-NR^{A6}S(O)_2NR^{A6}R^{B6}$, $-NR^{A6}S(O)(=NR^{E6})NR^{A6}R^{B6}$, $-P(O)R^{A6}R^{B6}$ и $-P(O)(OR^{A6})(OR^{B6})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

или любые два из R^6 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, формируют C_{3-10} циклоалкил или гетероциклическое кольцо из 4-12 атомов, содержащее

1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X;

каждый R^7 независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A7}R^{B7}$, $-OR^{A7}$, $-C(O)R^{A7}$, $-C(=NR^{E7})R^{A7}$, $-C(=N-OR^{B7})R^{A7}$, $-C(O)OR^{A7}$, $-OC(O)R^{A7}$, $-C(O)NR^{A7}R^{B7}$, $-NR^{A7}C(O)R^{B7}$, $-C(=NR^{E7})NR^{A7}R^{B7}$, $-NR^{A7}C(=NR^{E7})R^{B7}$, $-OC(O)NR^{A7}R^{B7}$, $-NR^{A7}C(O)OR^{B7}$, $-NR^{A7}C(O)NR^{A7}R^{B7}$, $-NR^{A7}C(S)NR^{A7}R^{B7}$, $-NR^{A7}C(=NR^{E7})NR^{A7}R^{B7}$, $-S(O)_rR^{A7}$, $-S(O)(=NR^{E7})R^{B7}$, $-N=S(O)R^{A7}R^{B7}$, $-S(O)_2OR^{A7}$, $-OS(O)_2R^{A7}$, $-NR^{A7}S(O)_rR^{B7}$, $-NR^{A7}S(O)(=NR^{E7})R^{B7}$, $-S(O)_rNR^{A7}R^{B7}$, $-S(O)(=NR^{E7})NR^{A7}R^{B7}$, $-NR^{A7}S(O)_2NR^{A7}R^{B7}$, $-NR^{A7}S(O)(=NR^{E7})NR^{A7}R^{B7}$, $-P(O)R^{A7}R^{B7}$ и $-P(O)(OR^{A7})(OR^{B7})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

R^8 выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A8}R^{B8}$, $-OR^{A8}$, $-C(O)R^{A8}$, $-C(=NR^{E8})R^{A8}$, $-C(=N-OR^{B8})R^{A8}$, $-C(O)OR^{A8}$, $-OC(O)R^{A8}$, $-C(O)NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}C(O)R^{B8}$, $-C(=NR^{E8})NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}C(=NR^{E8})R^{B8}$, $-OC(O)NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}C(O)OR^{B8}$, $-NR^{A8}C(O)NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}C(S)NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}C(=NR^{E8})NR^{A8}R^{B8}$, $-S(O)_rR^{A8}$, $-S(O)(=NR^{E8})R^{B8}$, $-N=S(O)R^{A8}R^{B8}$, $-S(O)_2OR^{A8}$, $-OS(O)_2R^{A8}$, $-NR^{A8}S(O)_rR^{B8}$, $-NR^{A8}S(O)(=NR^{E8})R^{B8}$, $-S(O)_rNR^{A8}R^{B8}$, $-S(O)(=NR^{E8})NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}S(O)_2NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}S(O)(=NR^{E8})NR^{A8}R^{B8}$, $-P(O)R^{A8}R^{B8}$ и $-P(O)(OR^{A8})(OR^{B8})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

или R^1 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют C_{5-10} циклоалкил или гетероциклическое кольцо из 5-12 атомов, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X;

R^9 выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A9}R^{B9}$, $-OR^{A9}$, $-C(O)R^{A9}$, $-C(=NR^{E9})R^{A9}$, $-C(=N-OR^{B9})R^{A9}$, $-C(O)OR^{A9}$, $-OC(O)R^{A9}$, $-C(O)NR^{A9}R^{B9}$, $-NR^{A9}C(O)R^{B9}$, $-C(=NR^{E9})NR^{A9}R^{B9}$, $-NR^{A9}C(=NR^{E9})R^{B9}$, $-OC(O)NR^{A9}R^{B9}$, $-NR^{A9}C(O)OR^{B9}$, $-NR^{A9}C(O)NR^{A9}R^{B9}$, $-NR^{A9}C(S)NR^{A9}R^{B9}$, $-NR^{A9}C(=NR^{E9})NR^{A9}R^{B9}$, $-S(O)_rR^{A9}$, -

$S(O)(=NR^{E9})R^{B9}$, $-N=S(O)R^{A9}R^{B9}$, $-S(O)_2OR^{A9}$, $-OS(O)_2R^{A9}$, $-NR^{A9}S(O)_rR^{B9}$, $-NR^{A9}S(O)(=NR^{E9})R^{B9}$, $-S(O)_rNR^{A9}R^{B9}$, $-S(O)(=NR^{E9})NR^{A9}R^{B9}$, $-NR^{A9}S(O)_2NR^{A9}R^{B9}$, $-NR^{A9}S(O)(=NR^{E9})NR^{A9}R^{B9}$, $-P(O)R^{A9}R^{B9}$ и $-P(O)(OR^{A9})(OR^{B9})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

R^{10} выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A10}R^{B10}$, $-OR^{A10}$, $-C(O)R^{A10}$, $-C(=NR^{E10})R^{A10}$, $-C(=N-OR^{B10})R^{A10}$, $-C(O)OR^{A10}$, $-OC(O)R^{A10}$, $-C(O)NR^{A10}R^{B10}$, $-NR^{A10}C(O)R^{B10}$, $-C(=NR^{E10})NR^{A10}R^{B10}$, $-NR^{A10}C(=NR^{E10})R^{B10}$, $-OC(O)NR^{A10}R^{B10}$, $-NR^{A10}C(O)OR^{B10}$, $-NR^{A10}C(O)NR^{A10}R^{B10}$, $-NR^{A10}C(S)NR^{A10}R^{B10}$, $-NR^{A10}C(=NR^{E10})NR^{A10}R^{B10}$, $-S(O)_rR^{A10}$, $-S(O)(=NR^{E10})R^{B10}$, $-N=S(O)R^{A10}R^{B10}$, $-S(O)_2OR^{A10}$, $-OS(O)_2R^{A10}$, $-NR^{A10}S(O)_rR^{B10}$, $-NR^{A10}S(O)(=NR^{E10})R^{B10}$, $-S(O)_rNR^{A10}R^{B10}$, $-S(O)(=NR^{E10})NR^{A10}R^{B10}$, $-NR^{A10}S(O)_2NR^{A10}R^{B10}$, $-NR^{A10}S(O)(=NR^{E10})NR^{A10}R^{B10}$, $-P(O)R^{A10}R^{B10}$ и $-P(O)(OR^{A10})(OR^{B10})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

R^{11} выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A11}R^{B11}$, $-OR^{A11}$, $-C(O)R^{A11}$, $-C(=NR^{E11})R^{A11}$, $-C(=N-OR^{B11})R^{A11}$, $-C(O)OR^{A11}$, $-OC(O)R^{A11}$, $-C(O)NR^{A11}R^{B11}$, $-NR^{A11}C(O)R^{B11}$, $-C(=NR^{E11})NR^{A11}R^{B11}$, $-NR^{A11}C(=NR^{E11})R^{B11}$, $-OC(O)NR^{A11}R^{B11}$, $-NR^{A11}C(O)OR^{B11}$, $-NR^{A11}C(O)NR^{A11}R^{B11}$, $-NR^{A11}C(S)NR^{A11}R^{B11}$, $-NR^{A11}C(=NR^{E11})NR^{A11}R^{B11}$, $-S(O)_rR^{A11}$, $-S(O)(=NR^{E11})R^{B11}$, $-N=S(O)R^{A11}R^{B11}$, $-S(O)_2OR^{A11}$, $-OS(O)_2R^{A11}$, $-NR^{A11}S(O)_rR^{B11}$, $-NR^{A11}S(O)(=NR^{E11})R^{B11}$, $-S(O)_rNR^{A11}R^{B11}$, $-S(O)(=NR^{E11})NR^{A11}R^{B11}$, $-NR^{A11}S(O)_2NR^{A11}R^{B11}$, $-NR^{A11}S(O)(=NR^{E11})NR^{A11}R^{B11}$, $-P(O)R^{A11}R^{B11}$ и $-P(O)(OR^{A11})(OR^{B11})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

R^{12} выбран из водорода, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, $-C(O)R^{A12}$, $-C(=NR^{E12})R^{A12}$, $-C(=N-OR^{B12})R^{A12}$, $-C(O)OR^{A12}$, $-C(O)NR^{A12}R^{B12}$, $-C(=NR^{E12})NR^{A12}R^{B12}$, $-S(O)_rR^{A12}$, $-S(O)(=NR^{E12})R^{B12}$, $-S(O)_2OR^{A12}$, $-S(O)_rNR^{A12}R^{B12}$, $-S(O)(=NR^{E12})NR^{A12}R^{B12}$, $-P(O)R^{A12}R^{B12}$ и $-P(O)(OR^{A12})(OR^{B12})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил

и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

каждый R^{A0}, R^{A1}, R^{A4}, R^{A5}, R^{A6}, R^{A7}, R^{A8}, R^{A9}, R^{A10}, R^{A11}, R^{A12}, R^{B1}, R^{B4}, R^{B5}, R^{B6}, R^{B7}, R^{B8}, R^{B9}, R^{B10}, R^{B11} и R^{B12} независимо выбраны из водорода, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила и гетероарил-C_{1-4} алкила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

или «R^{A1} и R^{B1}» или «R^{A4} и R^{B4}» или «R^{A5} и R^{B5}» или «R^{A6} и R^{B6}» или «R^{A7} и R^{B7}» или «R^{A8} и R^{B8}» или «R^{A9} и R^{B9}» или «R^{A10} и R^{B10}» или «R^{A11} и R^{B11}» или «R^{A12} и R^{B12}» вместе с атомом(атомами), к которому(которым) они присоединены, формируют гетероциклическое кольцо из 4-12 атомов, содержащее 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X;

каждый R^{C0} и R^{D0} независимо выбраны из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила и гетероарил-C_{1-4} алкила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

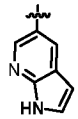
или каждые «R^{C0} и R^{D0}» вместе с атомом(атомами) углерода, к которому(которым) они присоединены, формируют 3-12-членное кольцо, содержащее 0, 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X;

каждый R^{E1}, R^{E4}, R^{E5}, R^{E6}, R^{E7}, R^{E8}, R^{E9}, R^{E10}, R^{E11} и R^{E12} независимо выбраны из водорода, C_{1-10} алкила, CN, NO_2, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-S(O)_rR^{a1}$, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)OR^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{b1}$ и $-S(O)_rNR^{a1}R^{b1}$, где алкил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

каждый R^X независимо выбран из водорода, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, галогена, CN, NO_2, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)R^{a1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(=NR^{e1})R^{a1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(=N\text{-}OR^{b1})R^{a1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOC(O)R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$, -

$(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(=NR^{e1})R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOC(O)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(S)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)(=NR^{e1})R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tN=S(O)R^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_2OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOS(O)_2R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)_rR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)(=NR^{e1})R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rNR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tP(O)R^{a1}R^{b1}$ и $-(CR^{c1}R^{d1})_tP(O)(OR^{a1})(OR^{b1})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y;

где

в том случае, когда X^1 представляет собой CR^8, X^2 представляет собой CR^9, X^3 представляет собой CR^{10}, R^1 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют C_{5-10} циклоалкил или гетероциклическое кольцо из 5-12 атомов, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X, и L^1 выбран из $-(CR^{C0}R^{D0})_uNR^{A0}(CR^{C0}R^{D0})_t-$, L^2 выбран из связи, $-(CR^{C0}R^{D0})_uO(CR^{C0}R^{D0})_t-$, $-(CR^{C0}R^{D0})_uS(O)_r(CR^{C0}R^{D0})_t-$, где в том случае, когда L^2 представляет собой -O-, и R^2 представляет собой  , заместитель R^X в R^2 выбран из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, галогена, CN, NO_2, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)R^{a1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(=NR^{e1})R^{a1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(=N\text{-}OR^{b1})R^{a1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOC(O)R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(=NR^{e1})R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOC(O)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(S)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)(=NR^{e1})R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tN=S(O)R^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_2OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOS(O)_2R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)_rR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)(=NR^{e1})R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rNR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tP(O)R^{a1}R^{b1}$ и $-(CR^{c1}R^{d1})_tP(O)(OR^{a1})(OR^{b1})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y;

в том случае, когда X^1 представляет собой CR^8, X^2 представляет собой CR^9, X^3 представляет собой CR^{10}, и R^1 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, не формируют кольцо, A представляет собой CH, W выбран из $-CR^{11}-$, и L^2 выбран из $-(CR^{C0}R^{D0})_uO(CR^{C0}R^{D0})_t-$ и $-(CR^{C0}R^{D0})_uS(O)_r(CR^{C0}R^{D0})_t-$;

каждый R^{a1} и каждый R^{b1} независимо выбраны из водорода, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила и гетероарил-C_{1-4} алкила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y;

или R^{a1} и R^{b1} вместе с атомом(атомами), к которому(которым) они присоединены, формируют гетероциклическое кольцо из 4-12 атомов, содержащее 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^Y;

каждый R^{c1} и каждый R^{d1} независимо выбраны из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила и гетероарил-C_{1-4} алкила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y;

или R^{c1} и R^{d1} вместе с атомом(атомами) углерода, к которому(которым) они присоединены, формируют кольцо из 3-12 атомов, содержащее 0, 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^Y;

каждый R^{e1} независимо выбран из водорода, C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-OR^{a2}$, $-SR^{a2}$, $-S(O)_rR^{a2}$, $-C(O)R^{a2}$, $-C(O)OR^{a2}$, $-S(O)_rNR^{a2}R^{b2}$ и $-C(O)NR^{a2}R^{b2}$;

каждый R^Y независимо выбран из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, галогена, CN, NO_2, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tOR^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(O)R^{a2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(=NR^{e2})R^{a2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(=N-OR^{b2})R^{a2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(O)OR^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tOC(O)R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(O)NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(O)R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(=NR^{e2})R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tOC(O)NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(O)OR^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(O)NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(S)NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}$, -

$(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)_rR^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tN=S(O)R^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)_2OR^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tOS(O)_2R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)_rR^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)_rNR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)_2NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tP(O)R^{a2}R^{b2}$ и $-(CR^{c2}R^{d2})_tP(O)(OR^{a2})(OR^{b2})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из OH, CN, амино, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{1-10} алкокси, C_{3-10} циклоалкокси, C_{1-10} алкилтио, C_{3-10} циклоалкилтио, C_{1-10} алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино и ди(C_{1-10} алкил)амино;

каждый R^{a2} и каждый R^{b2} независимо выбраны из водорода, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, C_{1-10} алкокси, C_{3-10} циклоалкокси, C_{1-10} алкилтио, C_{3-10} циклоалкилтио, C_{1-10} алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино, ди(C_{1-10} алкил)амино, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила и гетероарил-C_{1-4} алкила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, алкокси, циклоалкокси, алкилтио, циклоалкилтио, алкиламино, циклоалкиламино, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, CN, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, OH, C_{1-10} алкокси, C_{3-10} циклоалкокси, C_{1-10} алкилтио, C_{3-10} циклоалкилтио, амино, C_{1-10} алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино и ди(C_{1-10} алкил)амино;

или R^{a2} и R^{b2} вместе с атомом(атомами), к которому(которым) они присоединены, формируют гетероциклическое кольцо из 4-12 атомов, содержащее 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, OH, C_{1-10} алкокси, C_{3-10} циклоалкокси, C_{1-10} алкилтио, C_{3-10} циклоалкилтио, амино, C_{1-10} алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино и ди(C_{1-10} алкил)амино;

каждый R^{c2} и каждый R^{d2} независимо выбраны из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, C_{1-10} алкокси, C_{3-10} циклоалкокси, C_{1-10} алкилтио, C_{3-10} циклоалкилтио, C_{1-10} алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино, ди(C_{1-10} алкил)амино, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила и гетероарил-C_{1-4} алкила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, алкокси, циклоалкокси, алкилтио, циклоалкилтио, алкиламино, циклоалкиламино, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен

по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, CN, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, OH, C_{1-10} алкокси, C_{3-10} циклоалкокси, C_{1-10} алкилтио, C_{3-10} циклоалкилтио, амино, C_{1-10} алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино и ди(C_{1-10} алкил)амино;

или R^{c2} и R^{d2} вместе с атомом(атомами) углерода, к которому(которым) они присоединены, формируют кольцо из 3-12 атомов, содержащее 0, 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенное 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, OH, C_{1-10} алкокси, C_{3-10} циклоалкокси, C_{1-10} алкилтио, C_{3-10} циклоалкилтио, амино, C_{1-10} алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино и ди(C_{1-10} алкил)амино;

каждый R^{e2} независимо выбран из водорода, CN, NO_2, C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, C_{1-10} алкокси, C_{3-10} циклоалкокси, -C(O)C_{1-4} алкила, -C(O)C_{3-10} циклоалкила, -C(O)OC_{1-4} алкила, -C(O)OC_{3-10} циклоалкила, -C(O)N(C_{1-4} алкил)$_2$, -C(O)N(C_{3-10} циклоалкил)$_2$, -S(O)$_2C_{1-4}$ алкила, -S(O)$_2C_{3-10}$ циклоалкила, -S(O)$_2$N(C_{1-4} алкил)$_2$ и -S(O)$_2$N(C_{3-10} циклоалкил)$_2$;

m, m1, m2, n, n1, n2, p, p1, p2 и q независимо выбраны из 0, 1, 2 и 3;

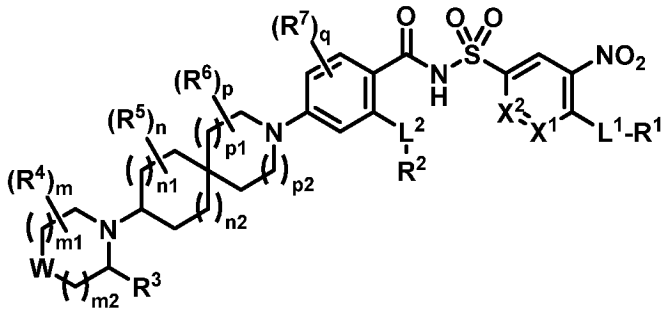
каждый r независимо выбран из 0, 1 и 2;

каждый t независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4;

каждый u независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4.

[156] Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I'') или его фармацевтически приемлемой соли,

где X^3 представляет собой CH, A представляет собой N, B представляет собой CH, Z представляет собой N, Y^1, Y^2 и Y^3 представляют собой CH, представленному формулой (II'')

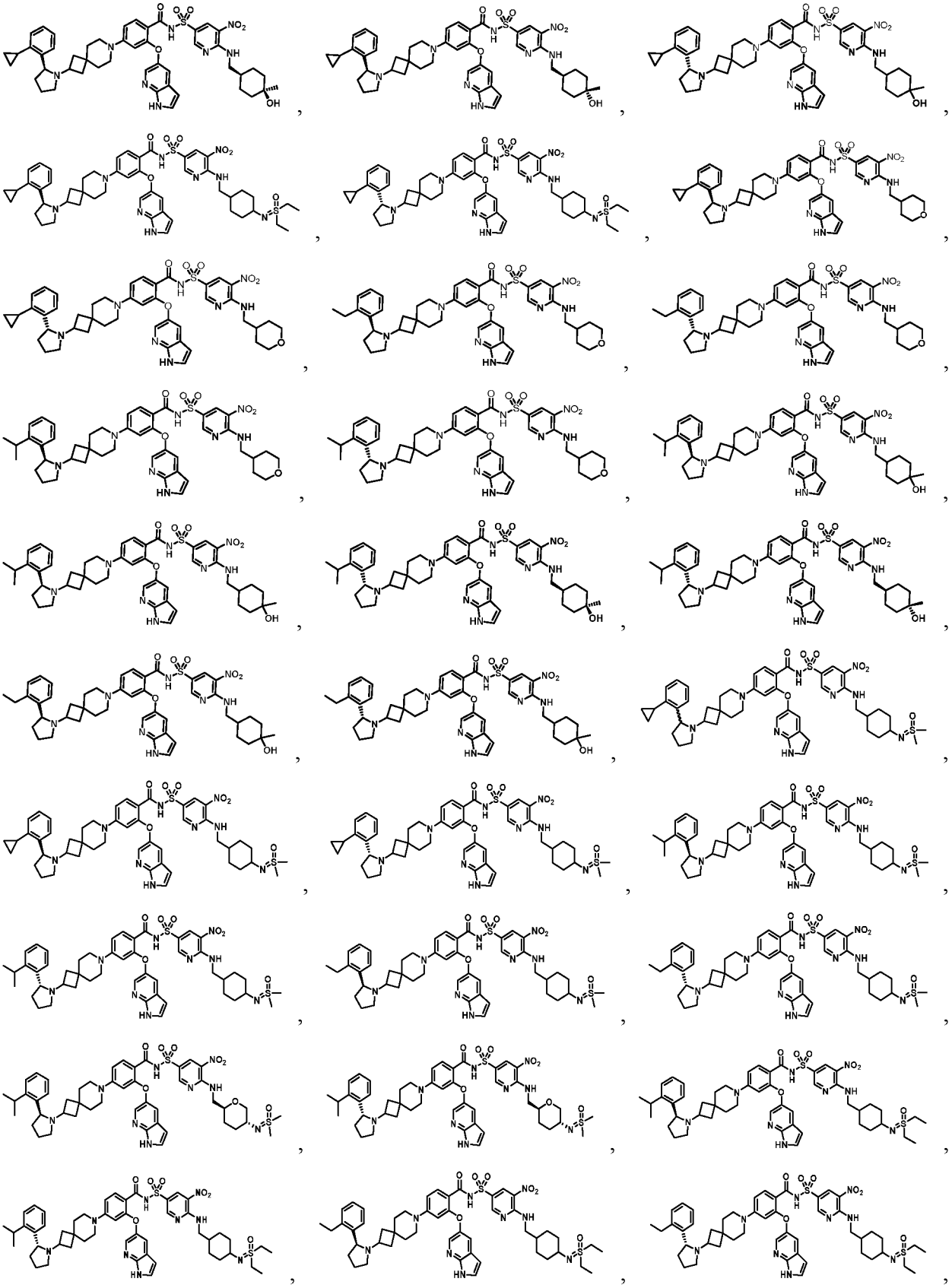


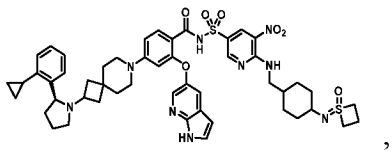
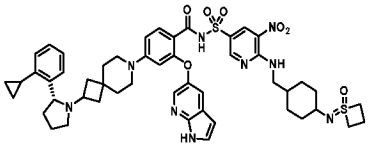
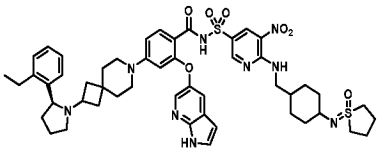
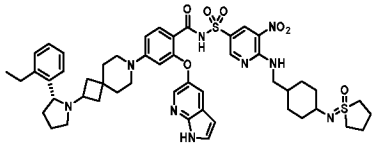
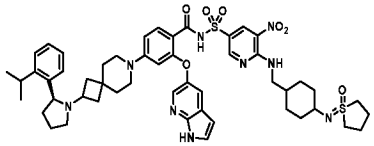
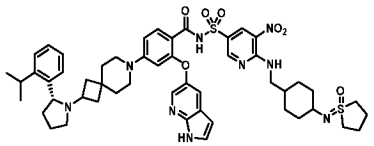
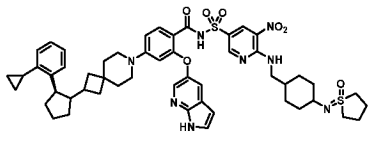
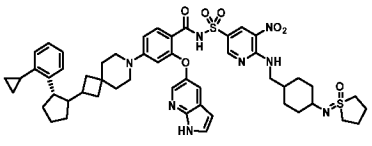
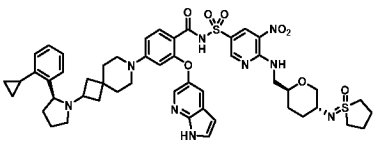
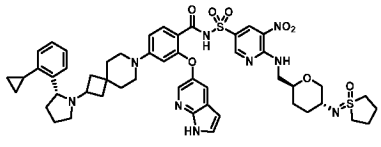
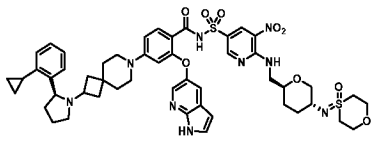
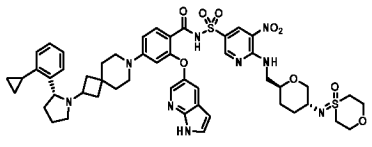
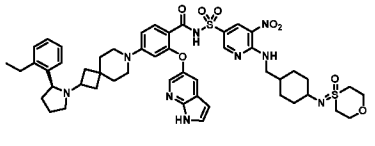
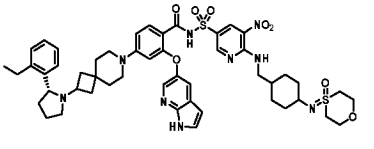
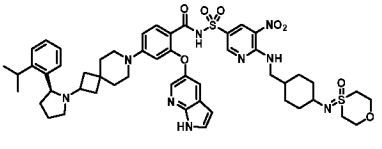
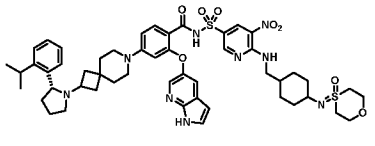
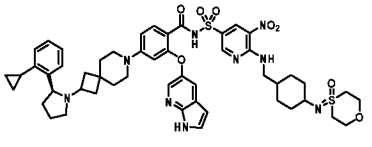
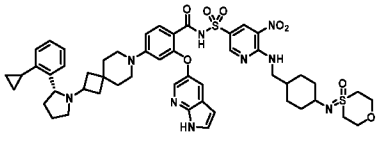
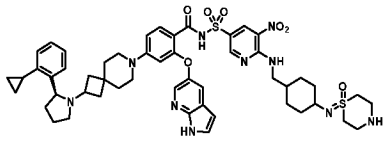
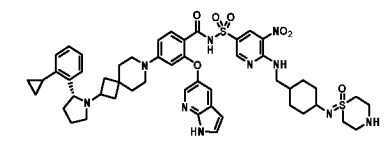
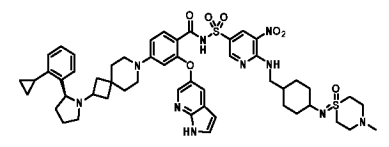
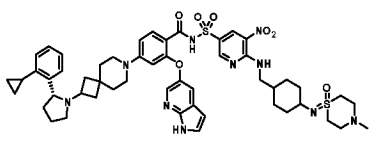
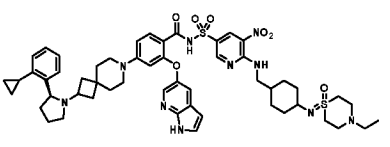
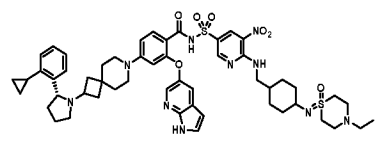
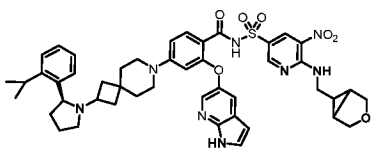
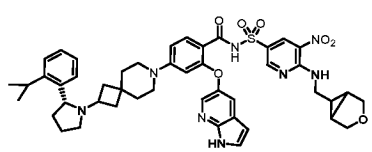
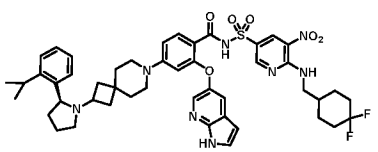
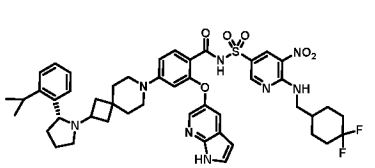
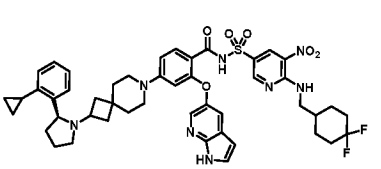
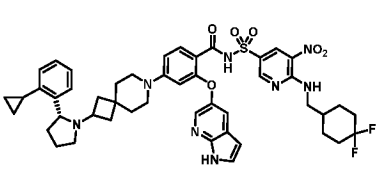
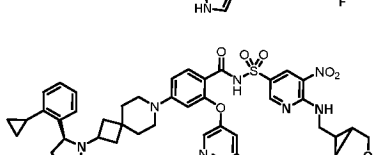
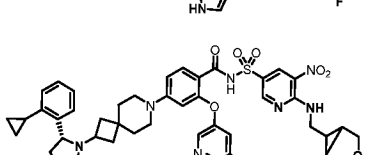
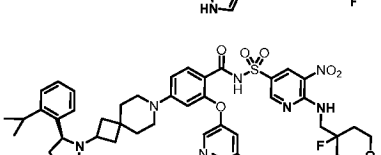
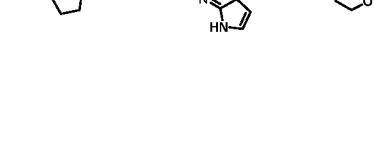
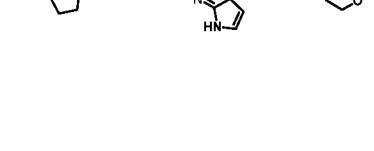
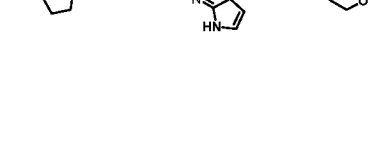
(II''),

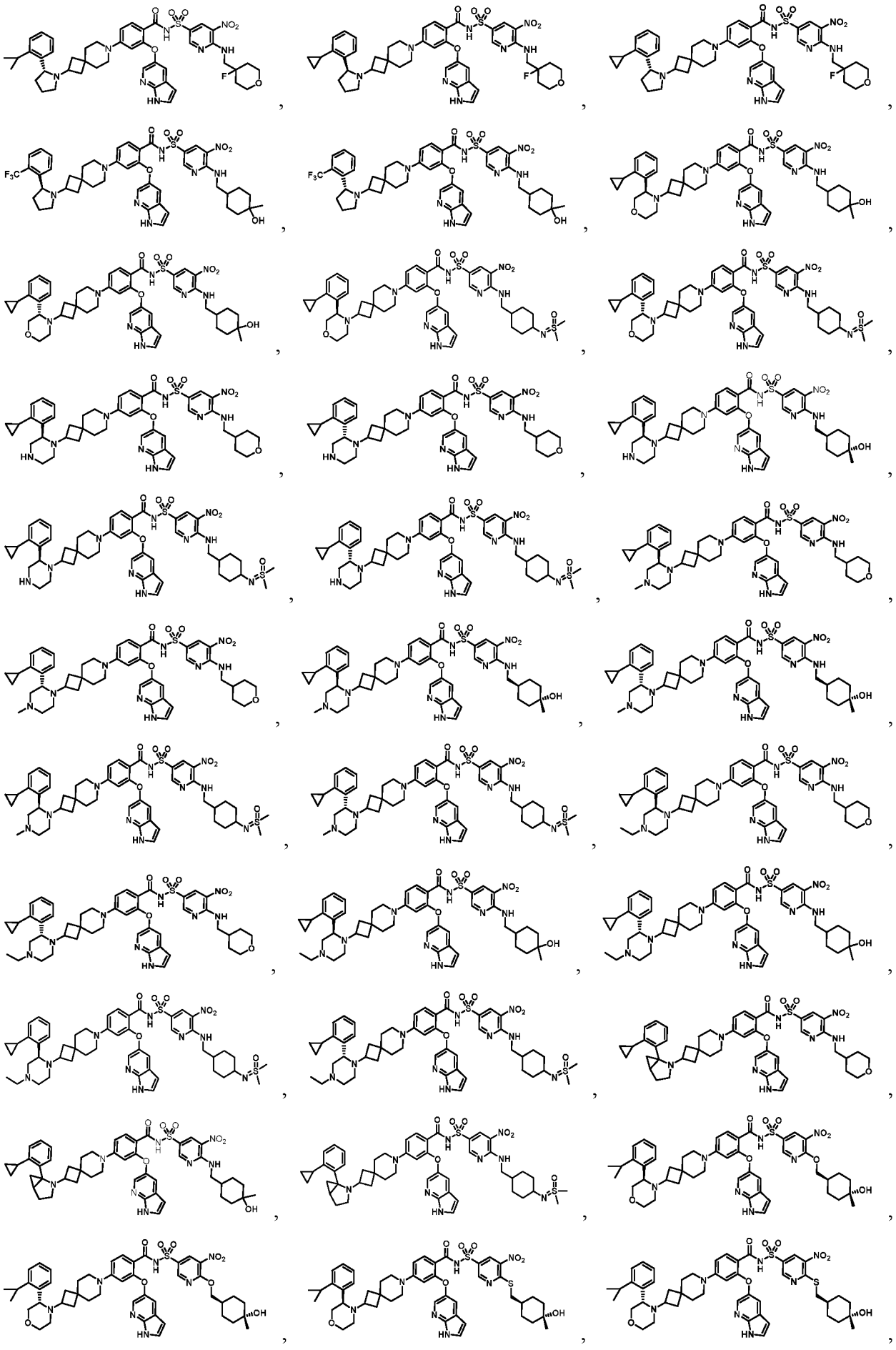
где

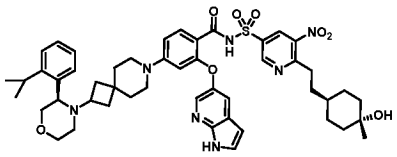
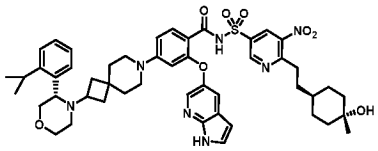
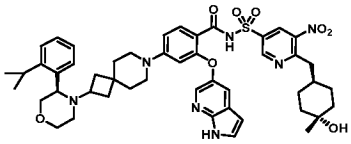
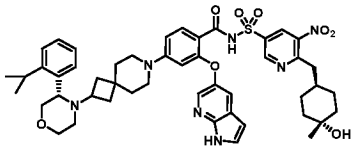
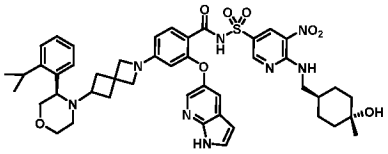
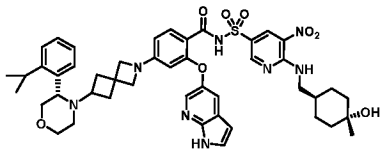
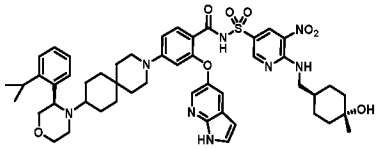
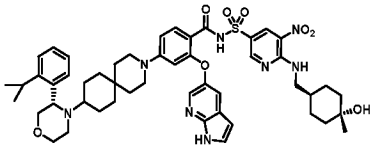
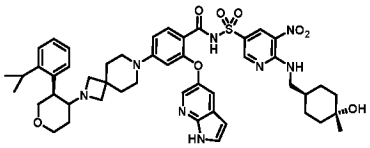
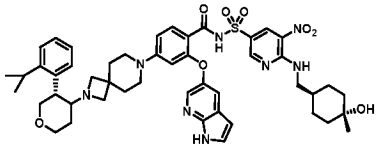
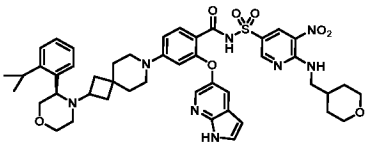
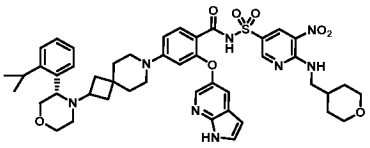
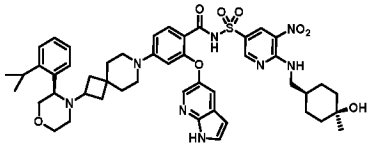
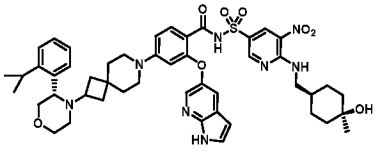
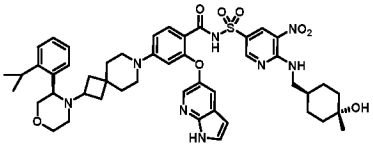
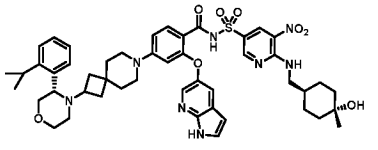
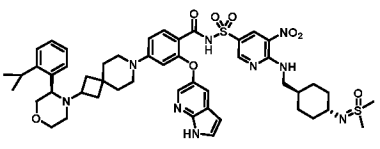
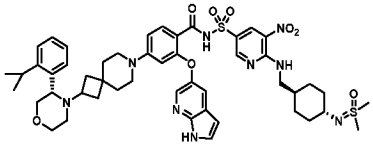
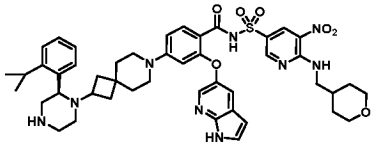
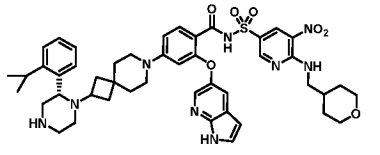
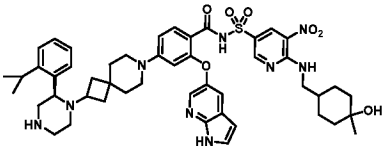
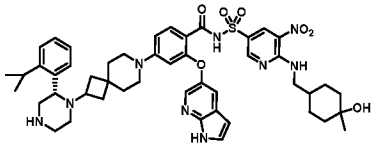
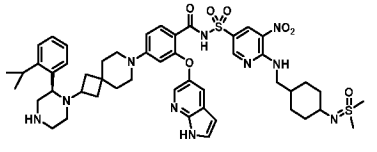
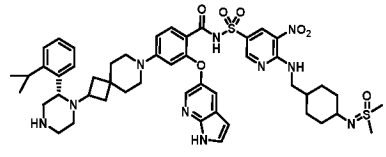
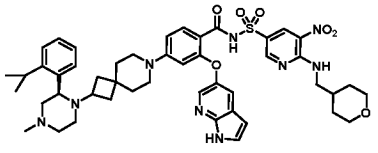
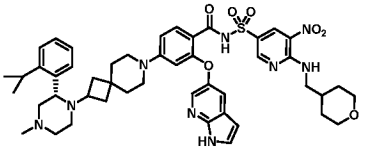
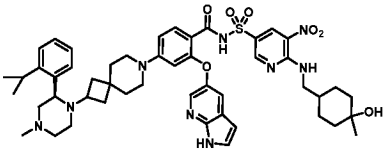
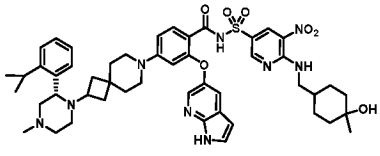
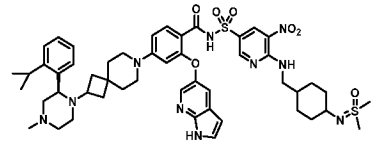
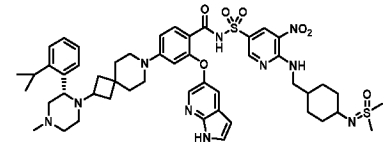
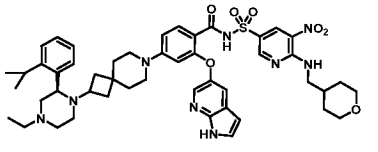
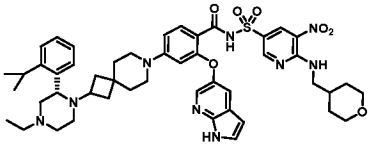
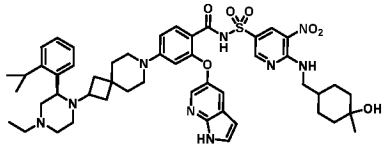
X^1 выбран из N и CR^8, X^2 выбран из N и CR^9, где по меньшей мере один из X^1 и X^2 представляет собой N; W выбран из -CR^{10}-, -NR^{11}-, -O- и -S(O)$_r$-; значения L^1, L^2, W, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, m, m1, m2, n, n1, n2, p, p1, p2 и q определены в формуле (I'').

[157] Согласно другому варианту осуществления (77), настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

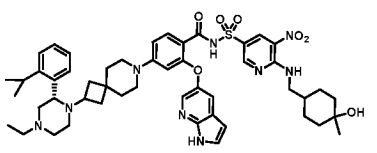
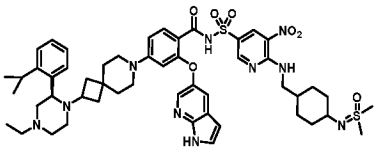
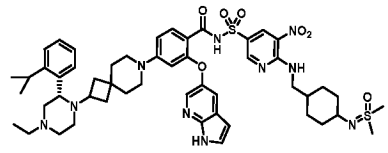
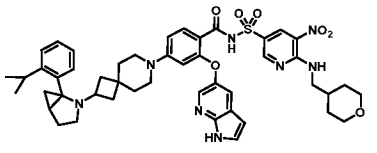
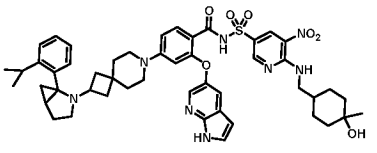
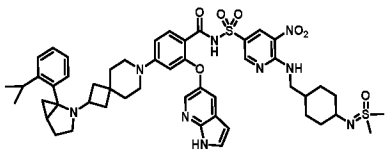
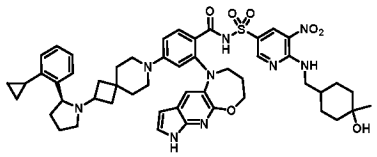
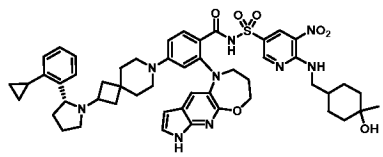
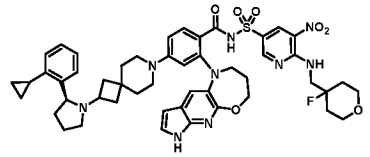
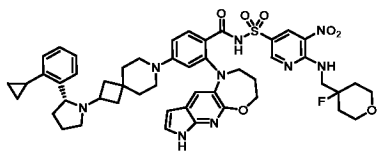
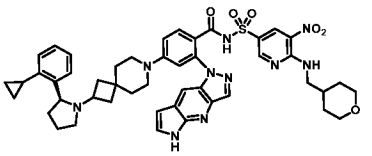
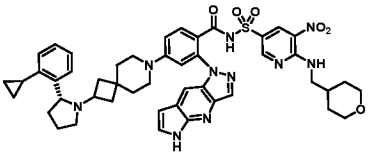
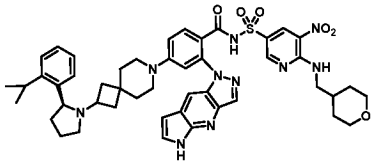
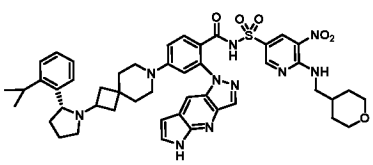
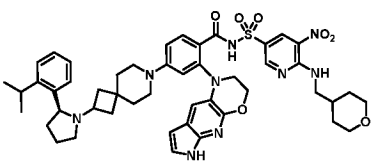
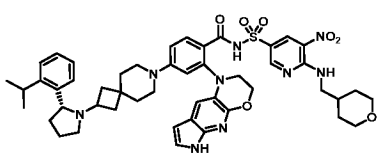
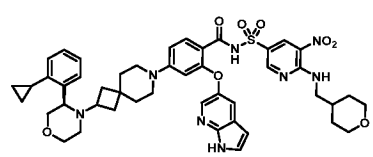
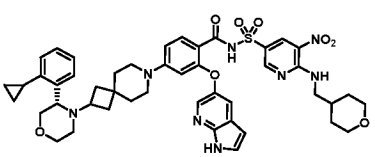
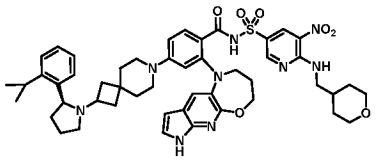
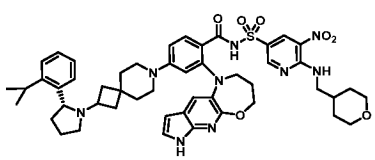
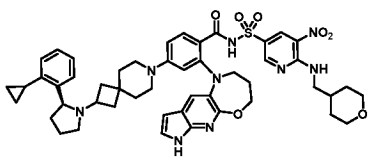
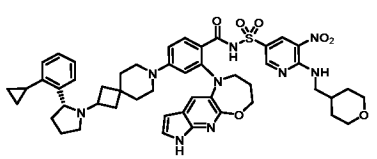
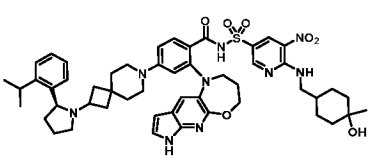
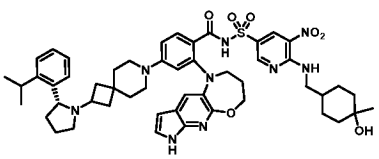
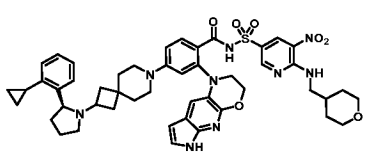
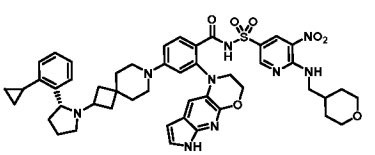
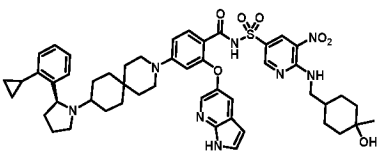
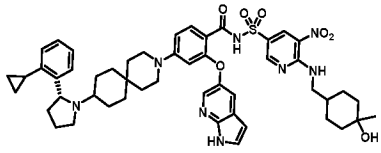
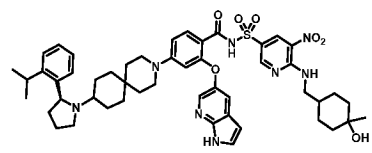
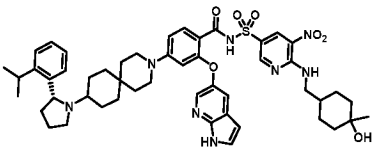
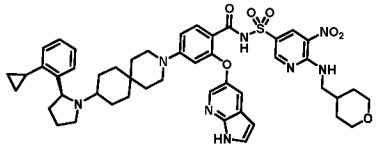
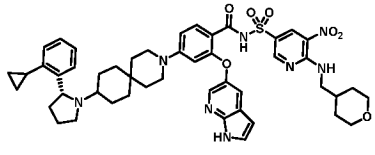
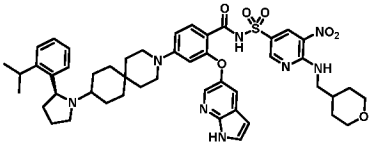



,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

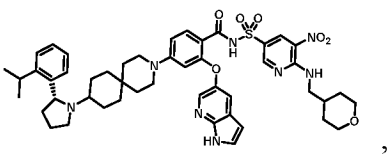
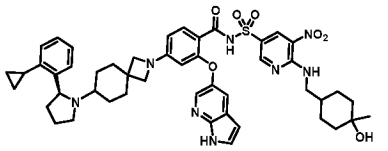
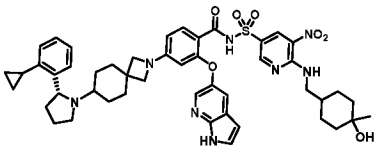
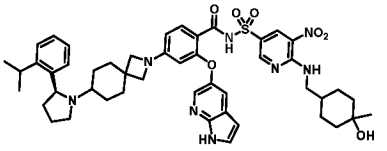
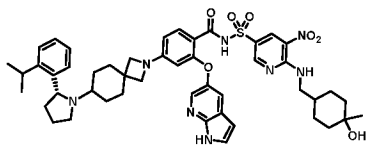
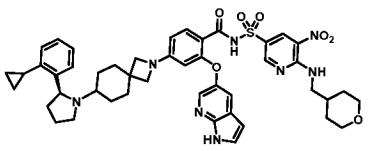
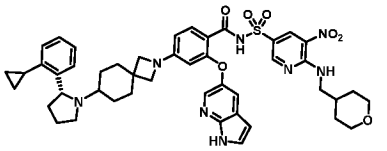
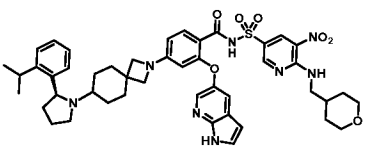
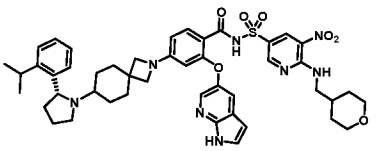
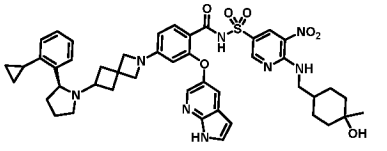
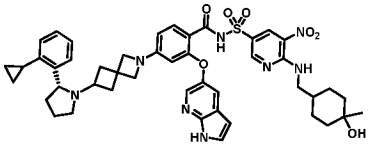
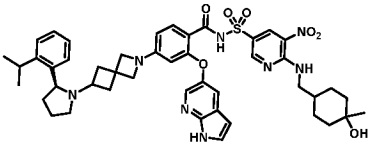
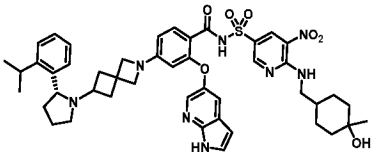
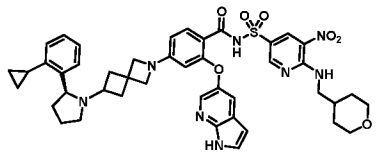
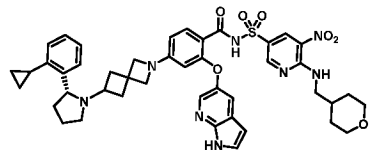
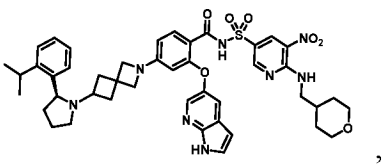
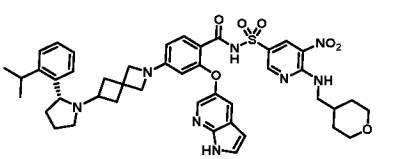
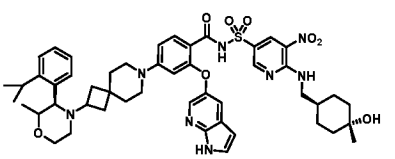
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

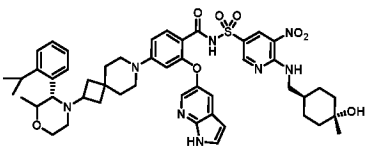
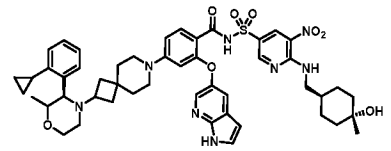
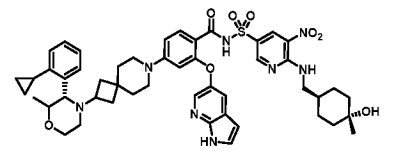
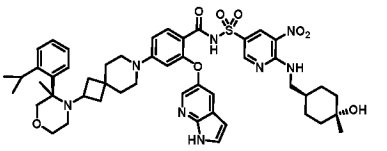
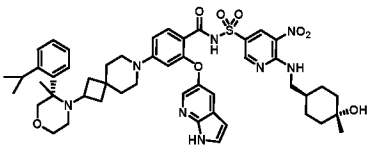
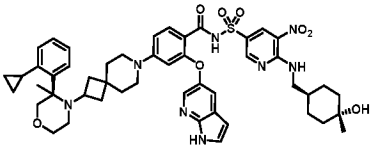
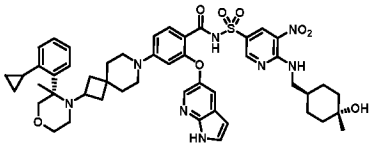
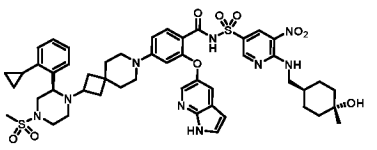
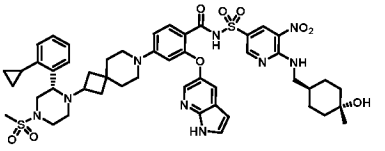
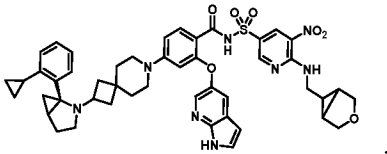
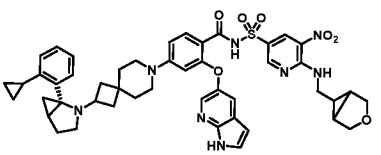
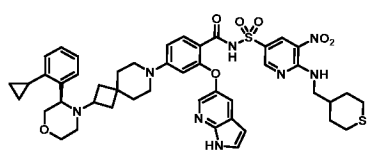
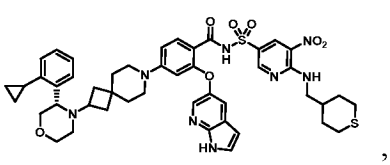
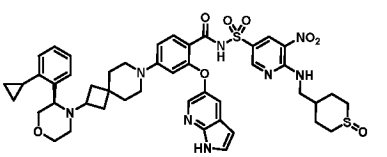
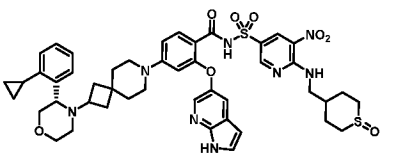
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

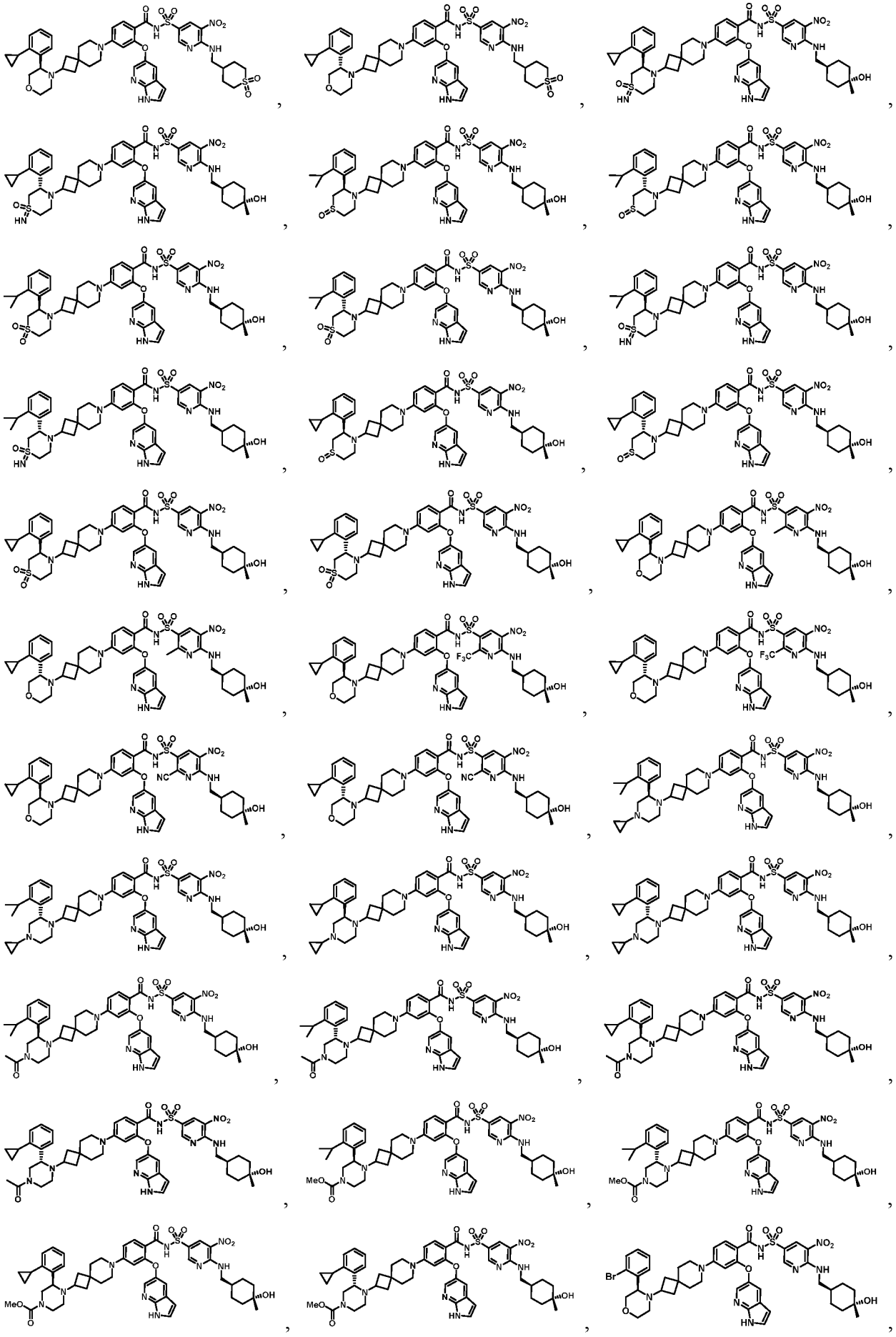
,

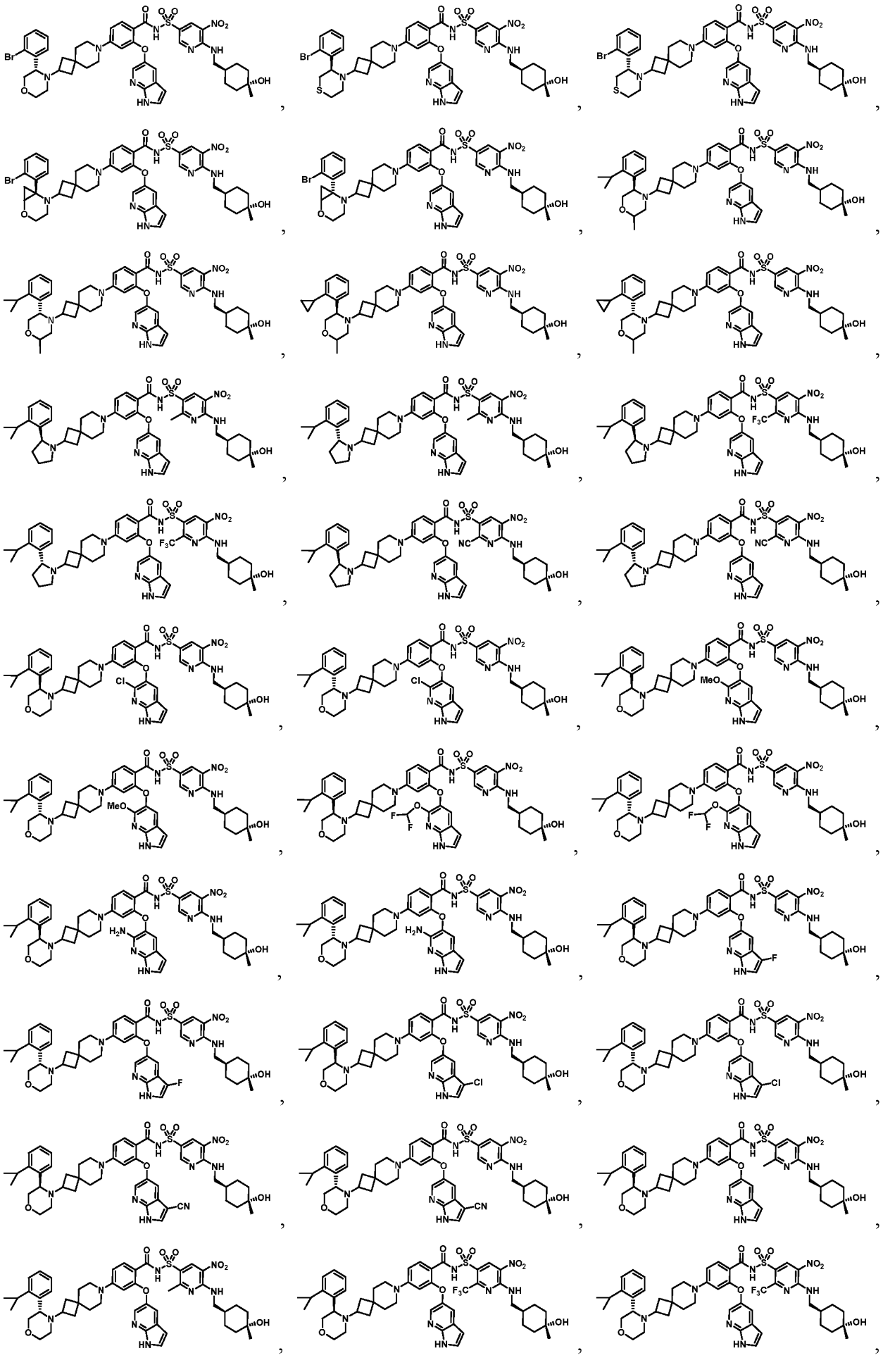
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

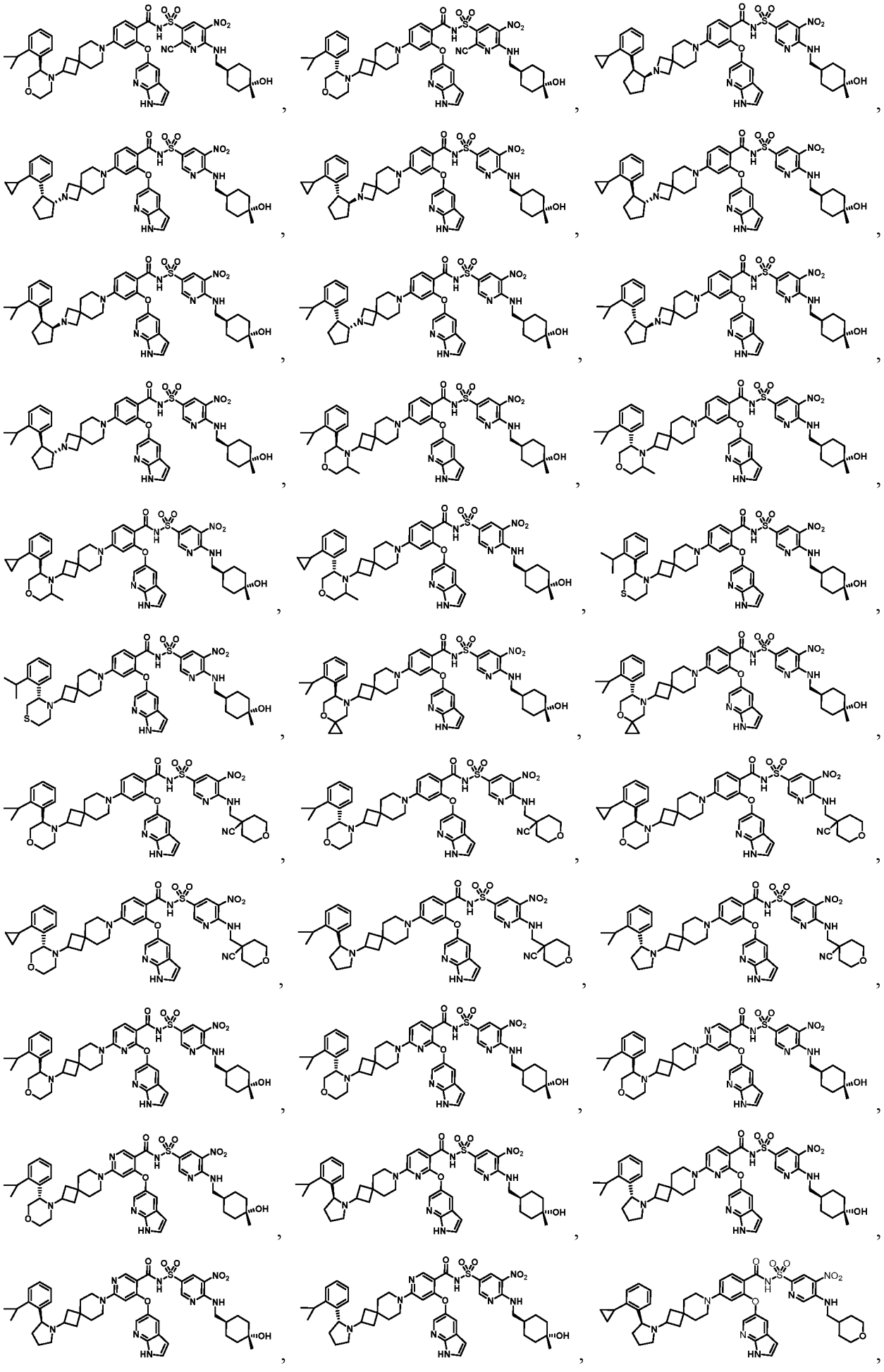
,

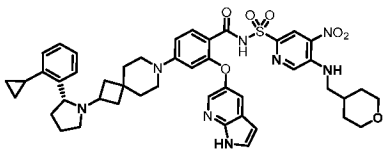
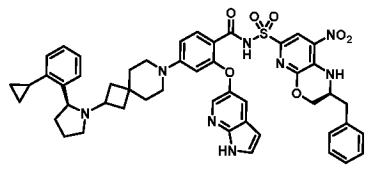
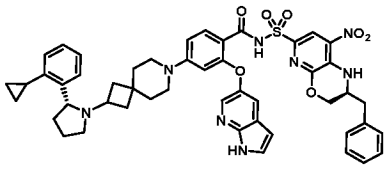
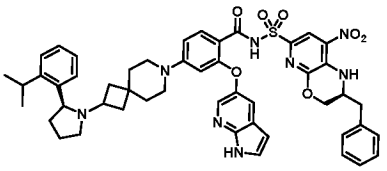
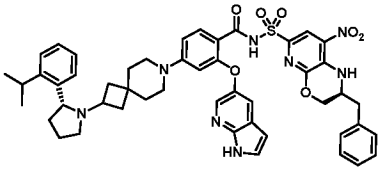
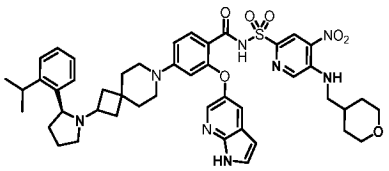
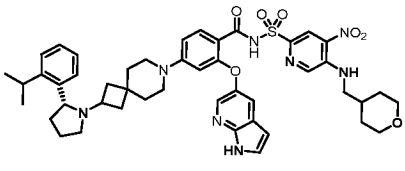
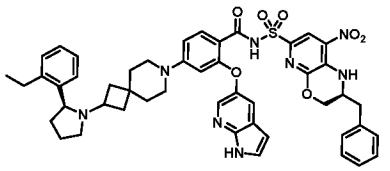
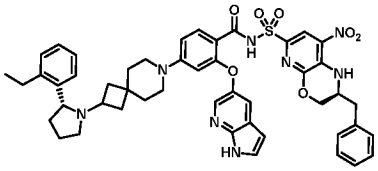
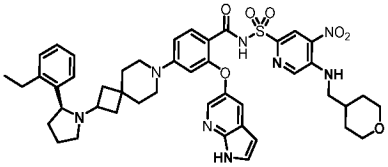
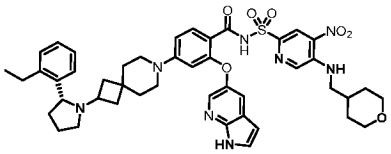
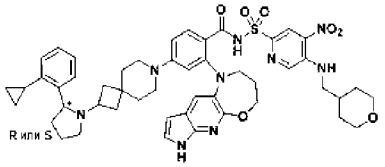
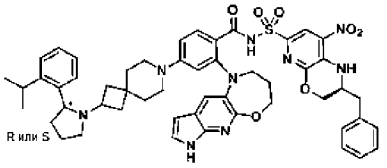
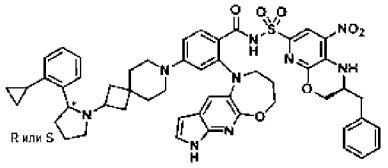
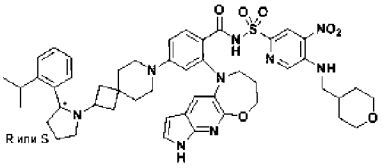
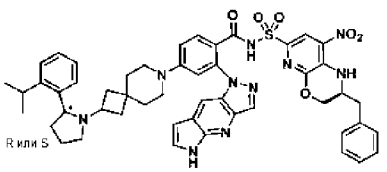
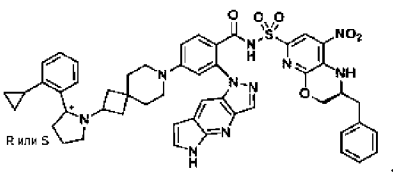
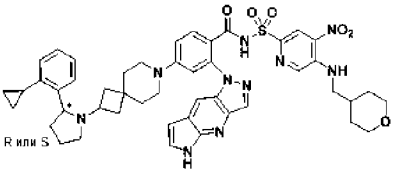
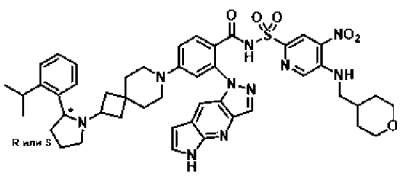
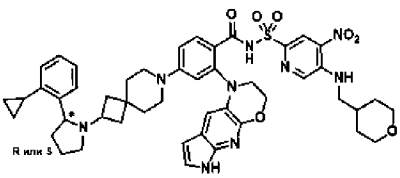
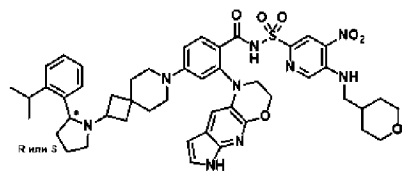
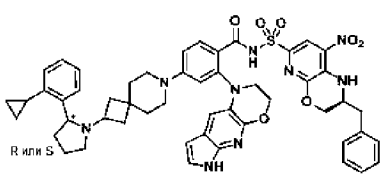
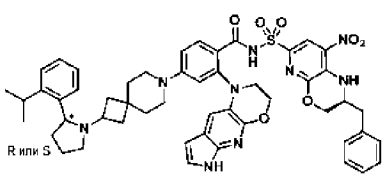
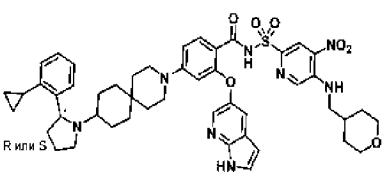
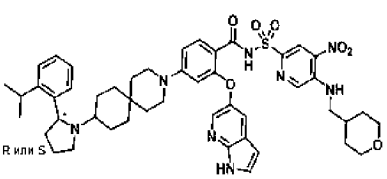
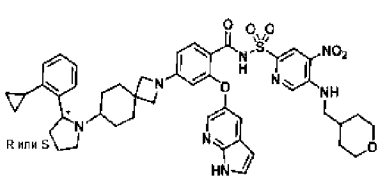
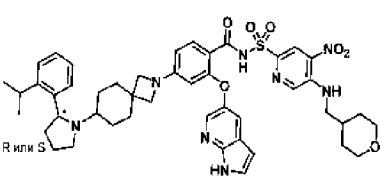
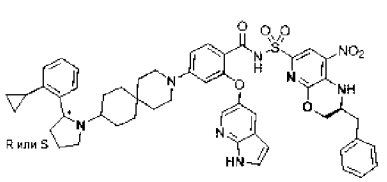
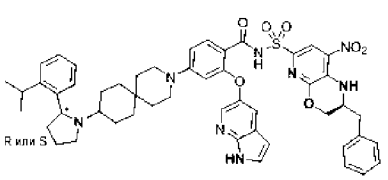
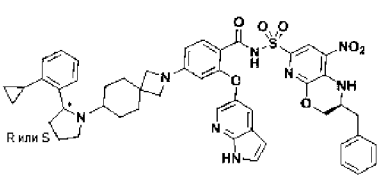
,

,





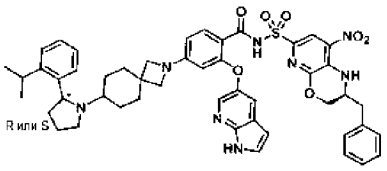
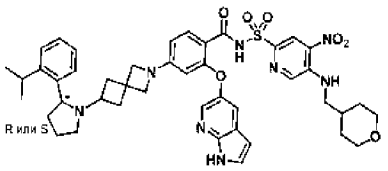
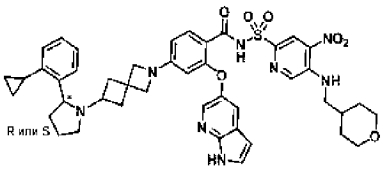
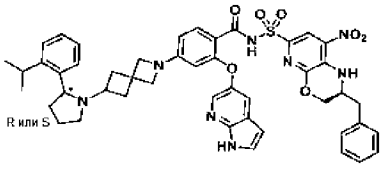
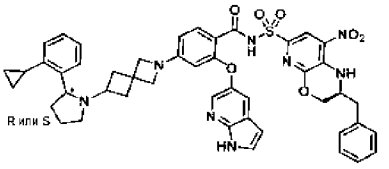
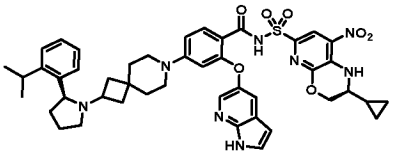
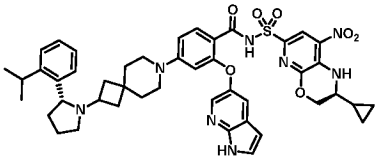
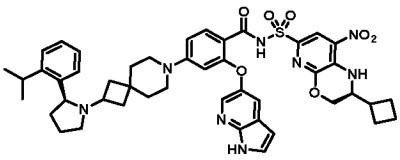
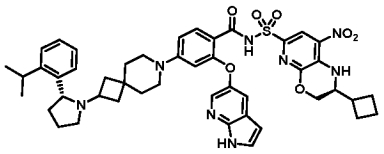
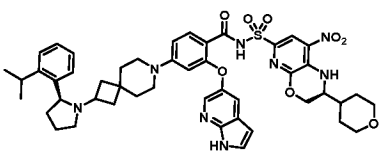
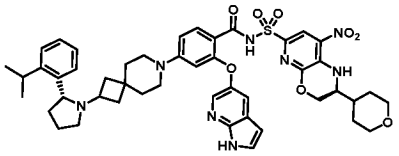
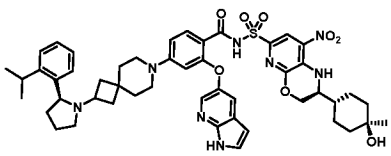
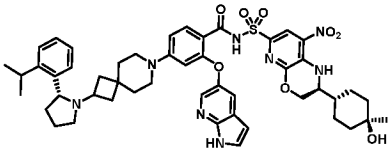
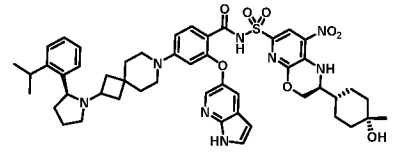
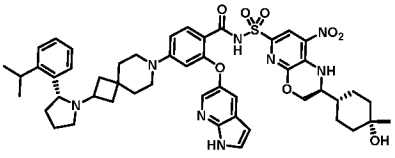
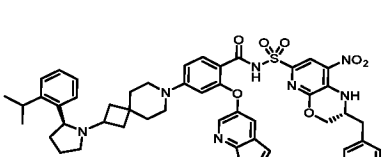
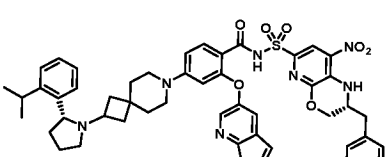
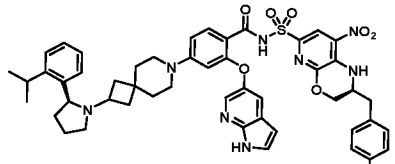
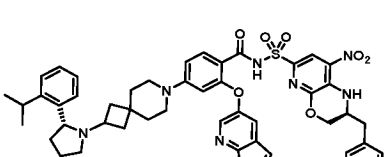
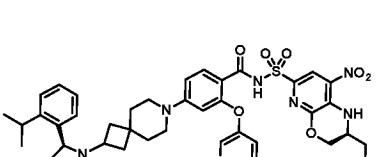
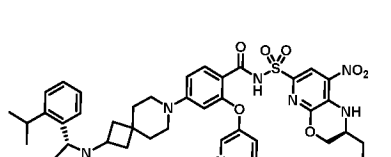
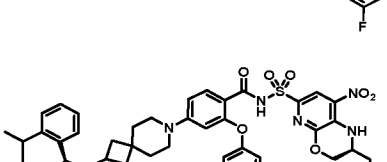
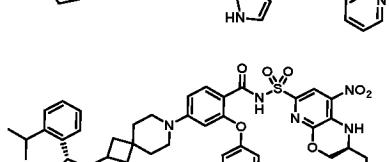
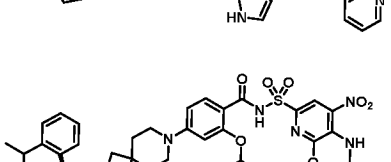
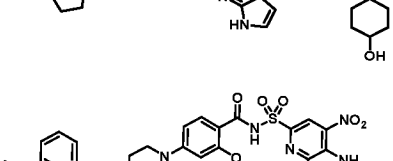
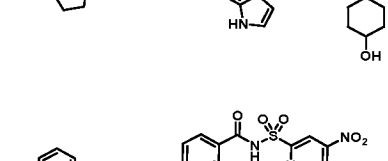
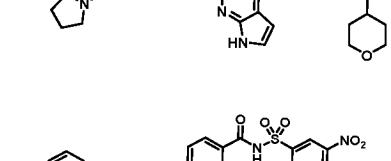
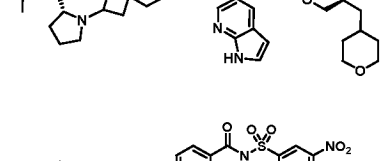
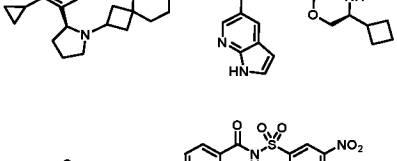
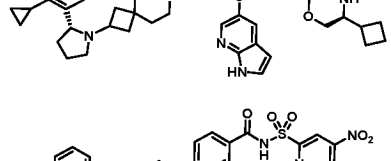
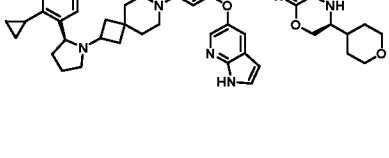
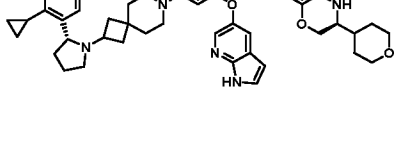
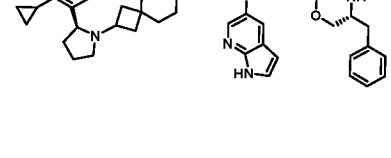


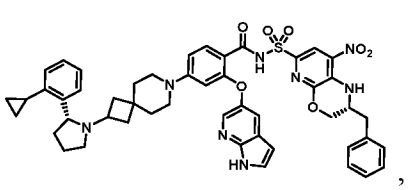
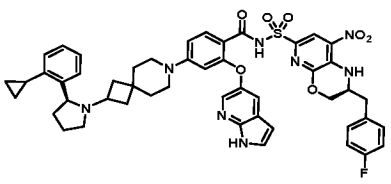
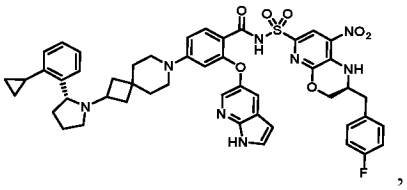
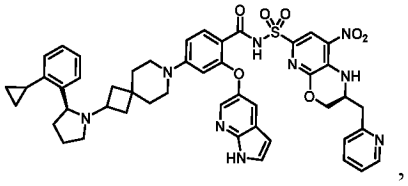
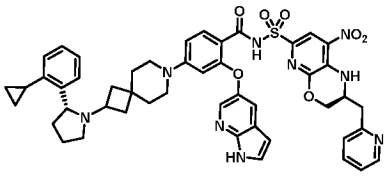
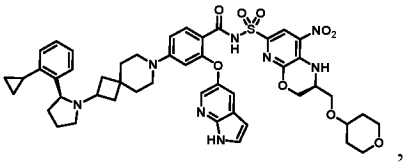
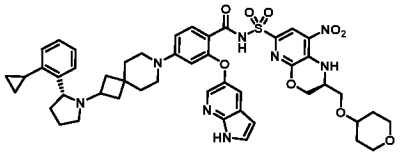
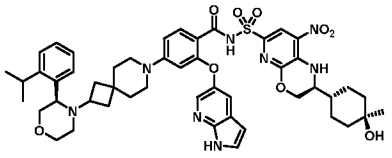
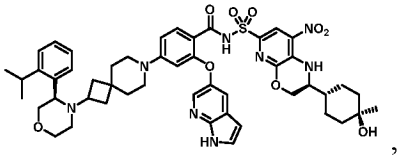
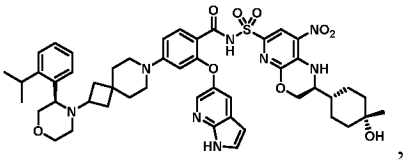
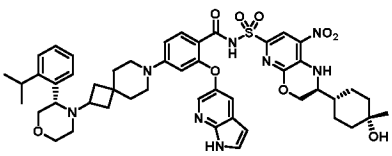
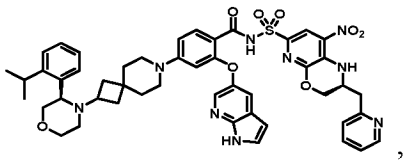
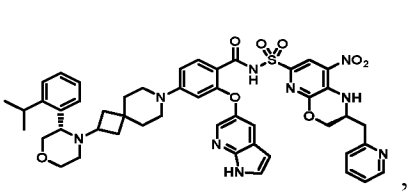
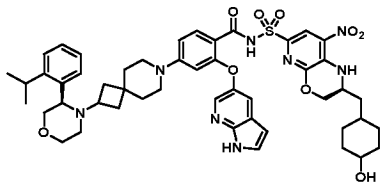
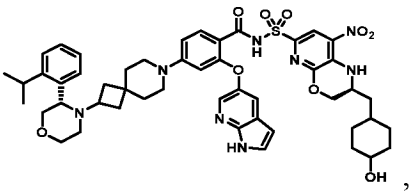
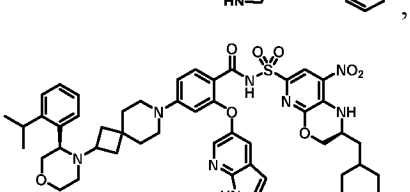
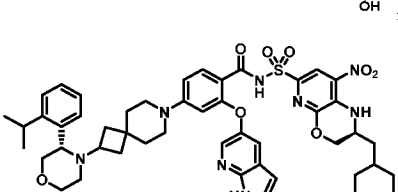
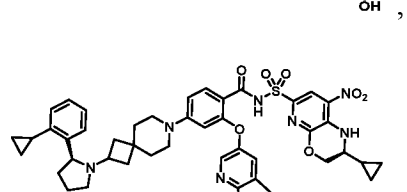
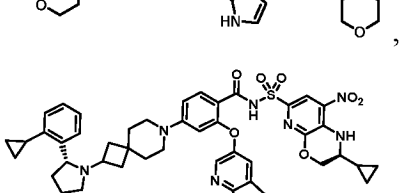
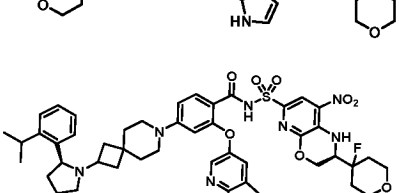
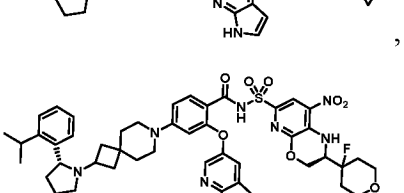
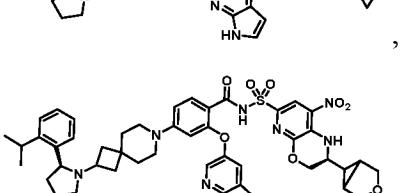
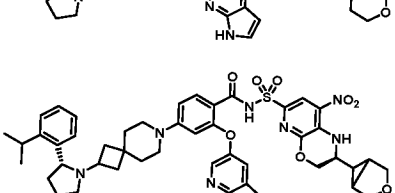
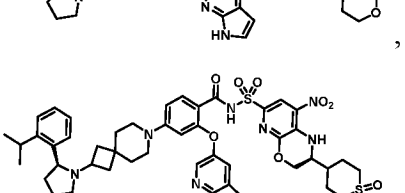
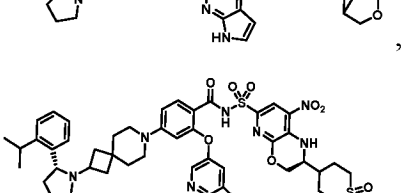
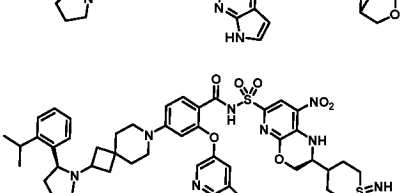
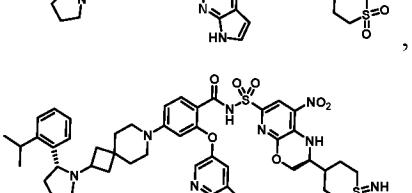
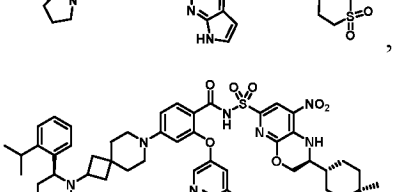
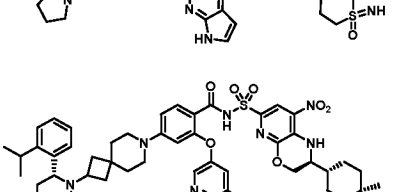
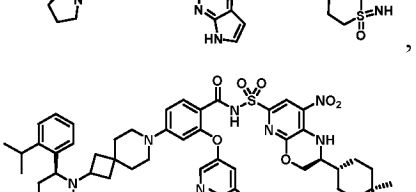
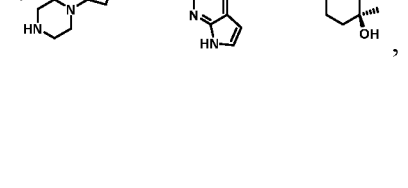
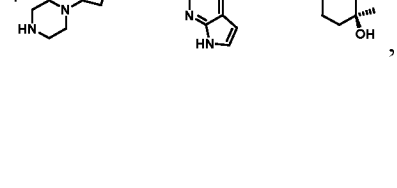
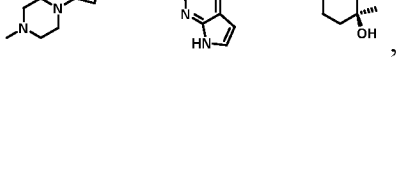

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

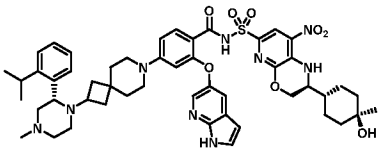
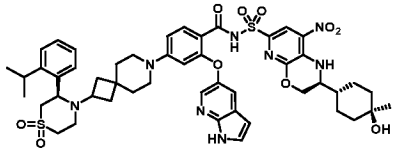
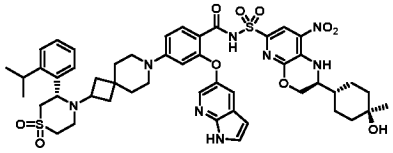
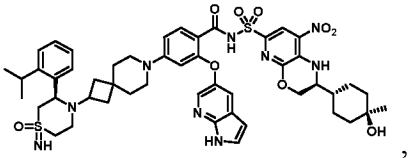
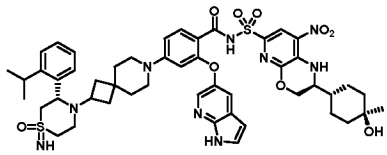
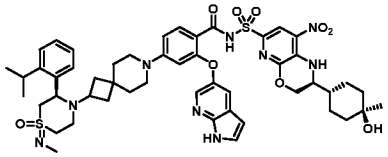
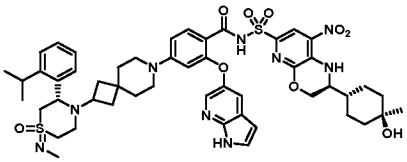
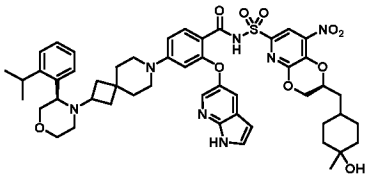
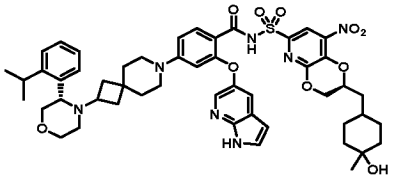
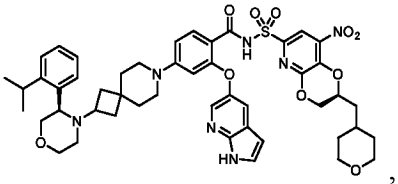
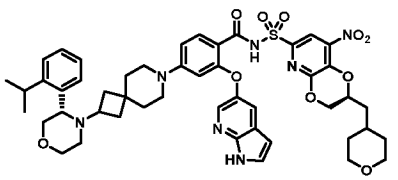
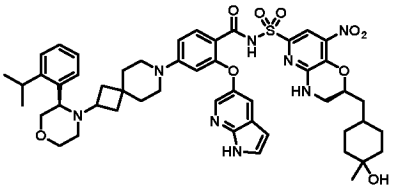
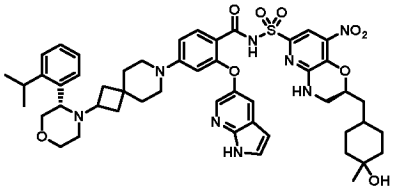
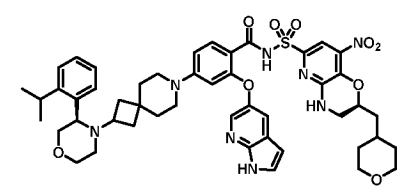
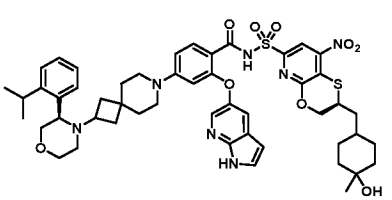
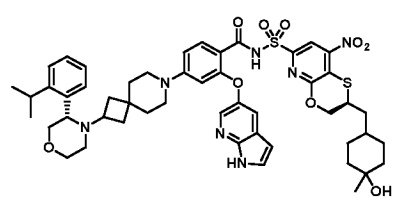
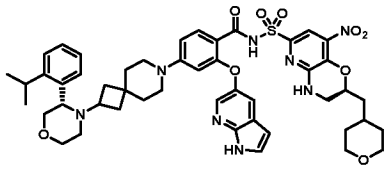
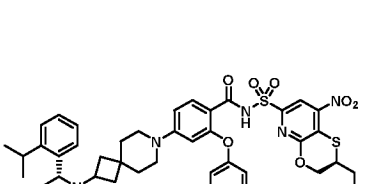
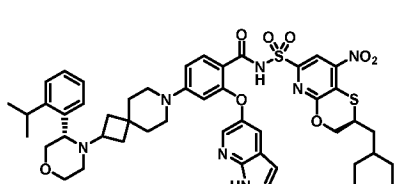
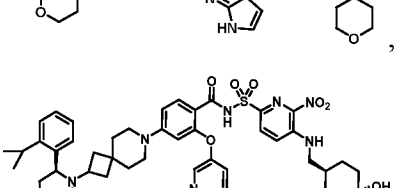
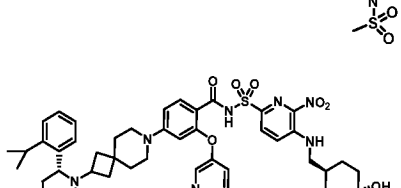
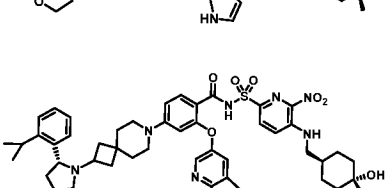
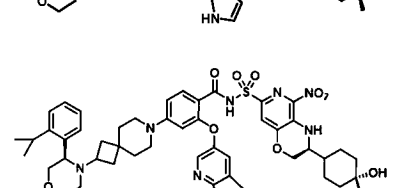

R или S
,

R или S
,

R или S
,

R или S
,

R или S
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

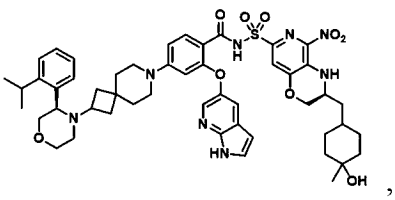
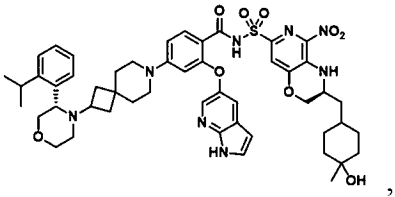
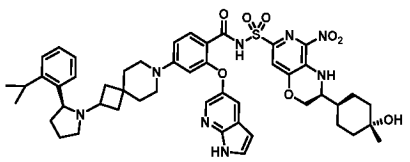
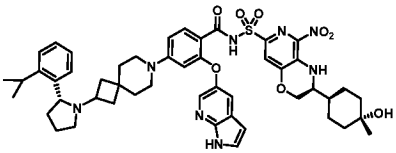
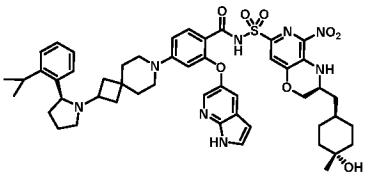
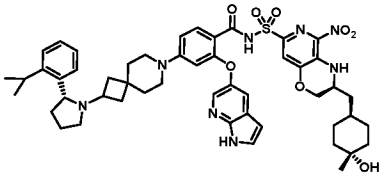
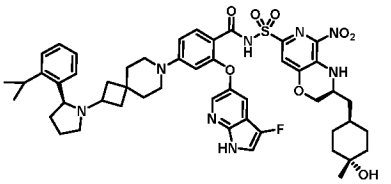
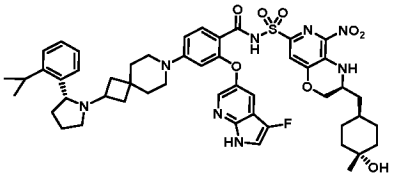
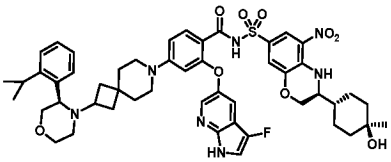
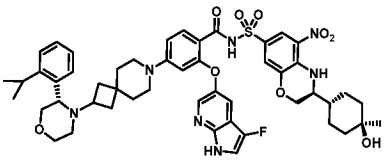
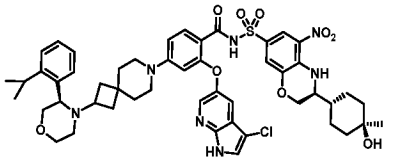
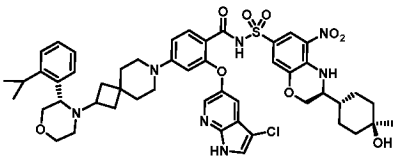
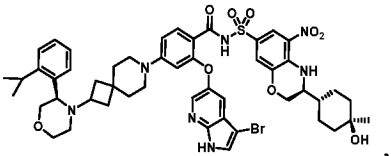
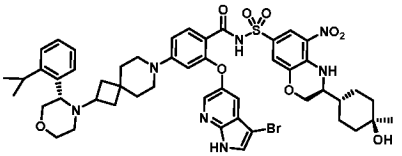
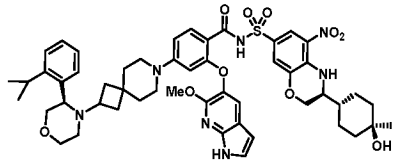

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

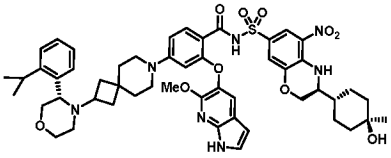
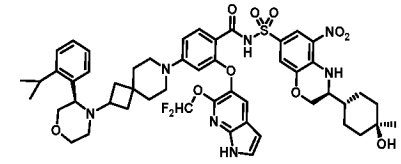
,

 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
,
 ,
 ,
,
 ,
 ,
,
,
,
,
,
,
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

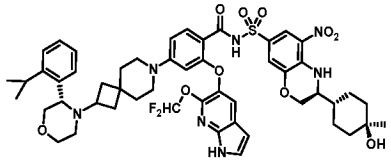
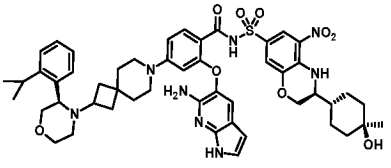
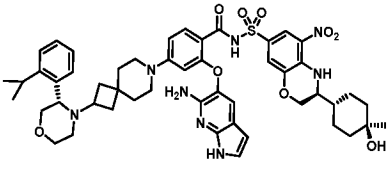
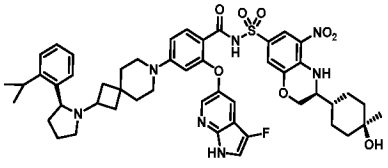
,

,

,

,

,

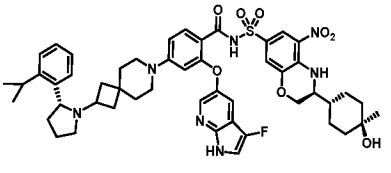
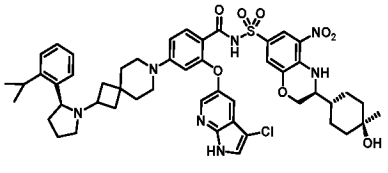
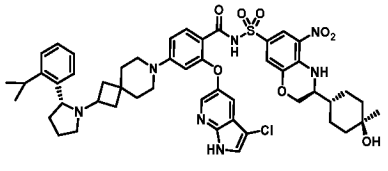
,

,

,

,

,

,

,

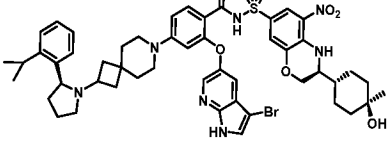
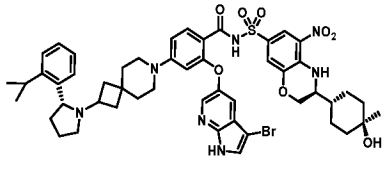
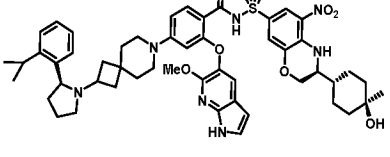
,

,

,

,

,

,

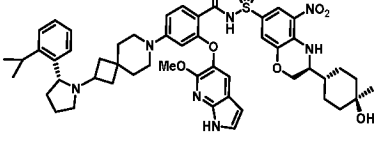
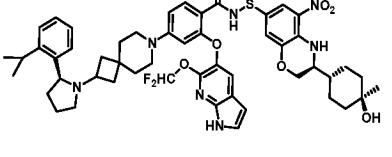
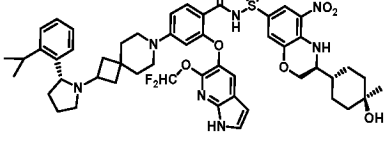
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

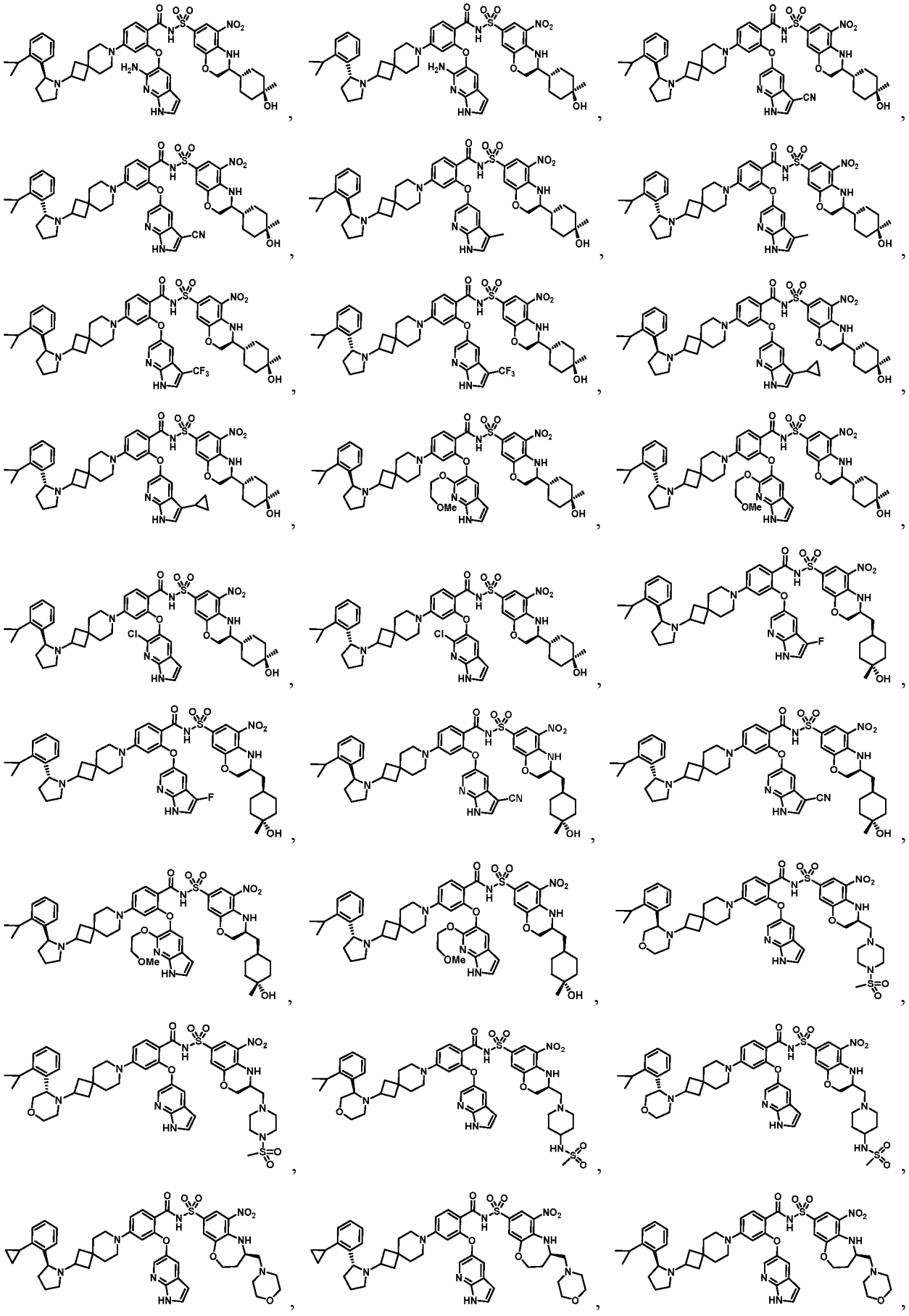
,

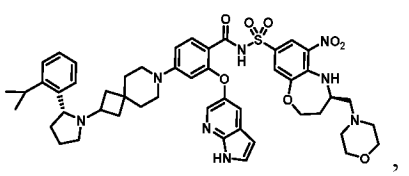
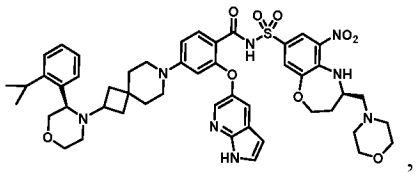
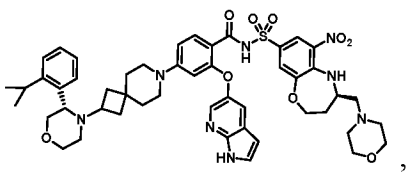
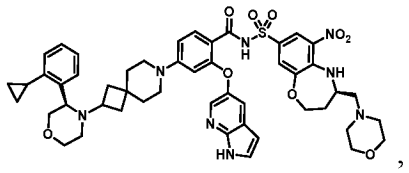
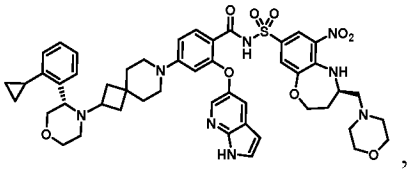
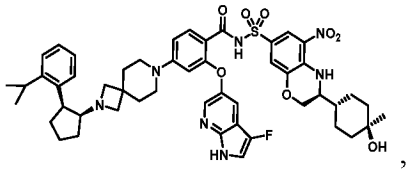
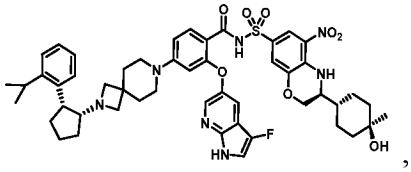
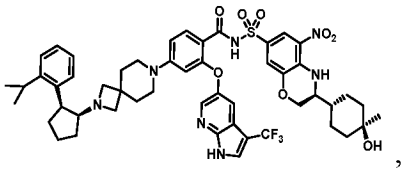
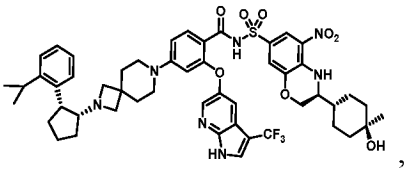
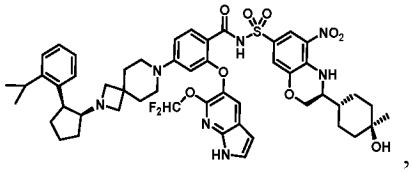
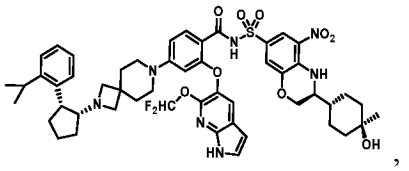
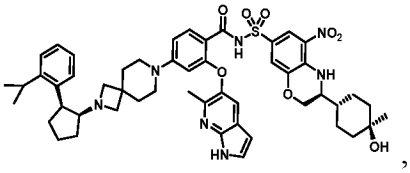
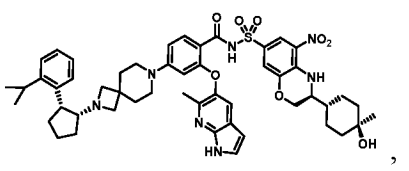
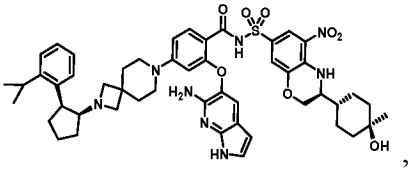
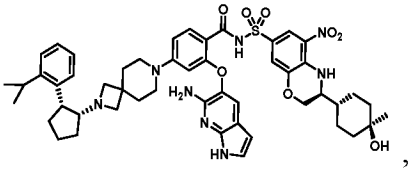
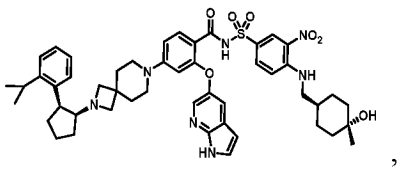
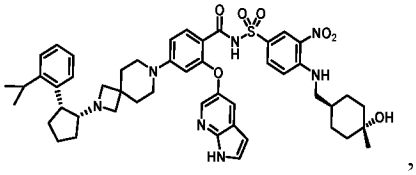
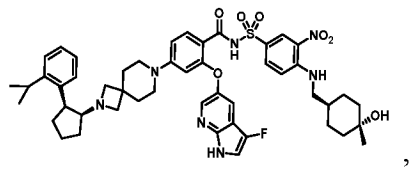
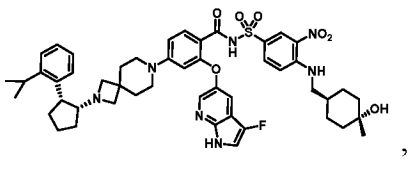
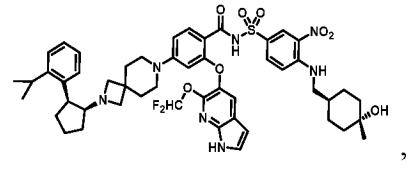
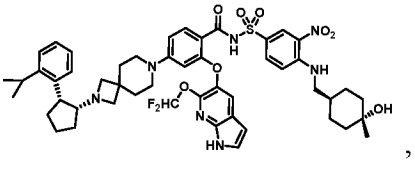
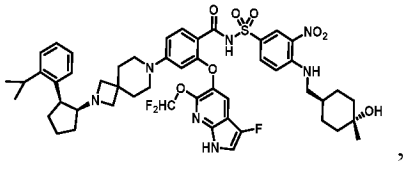
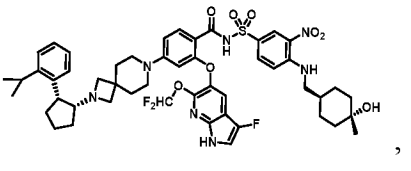
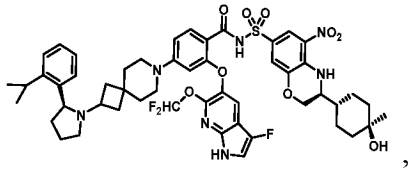
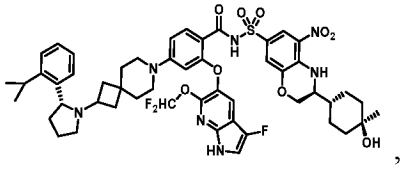
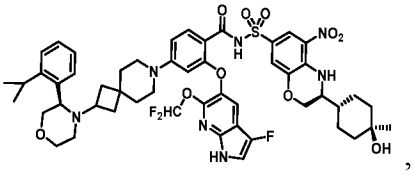
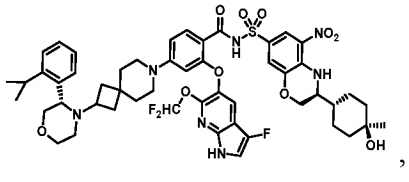
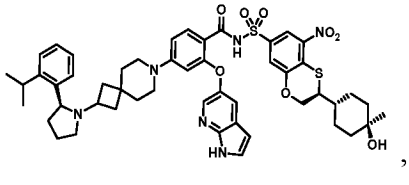
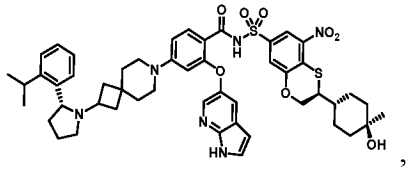
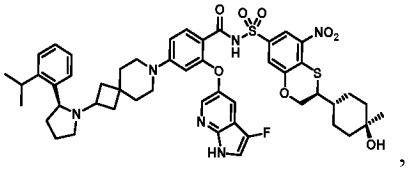
,

,

,

,

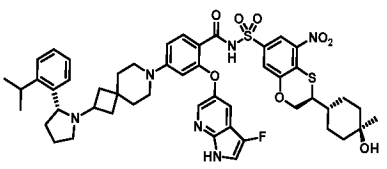
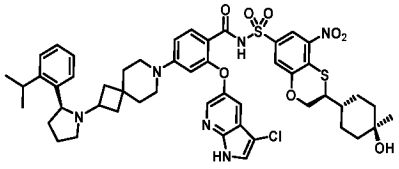
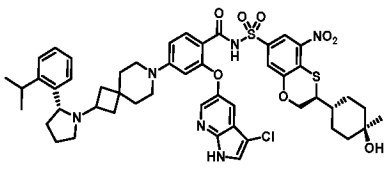
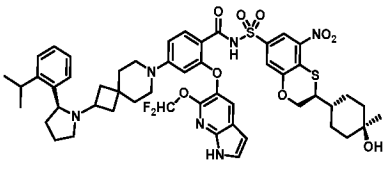
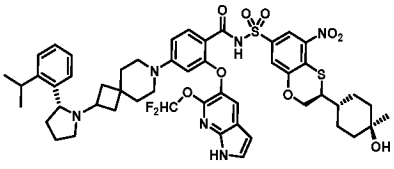
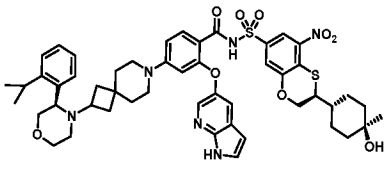
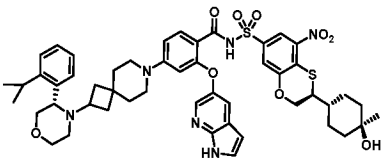
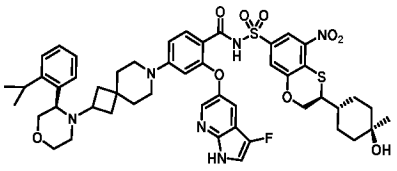
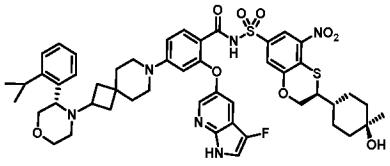
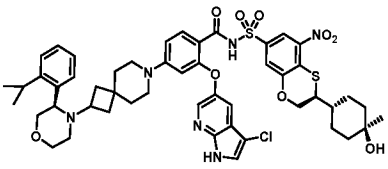
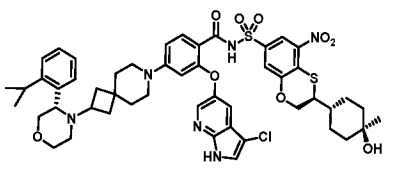
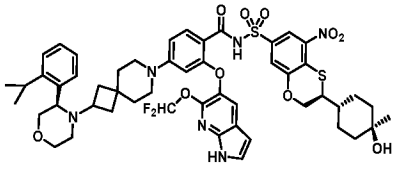
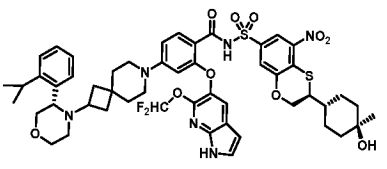
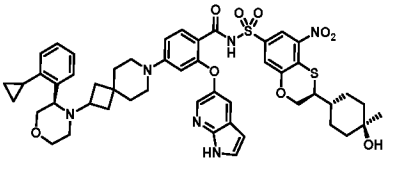
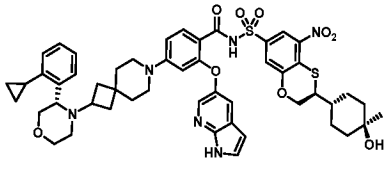
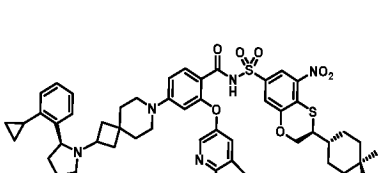
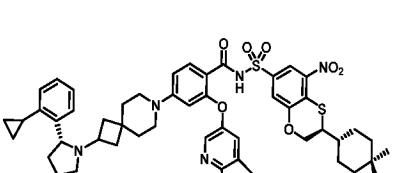
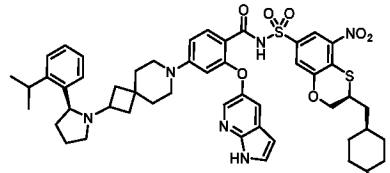
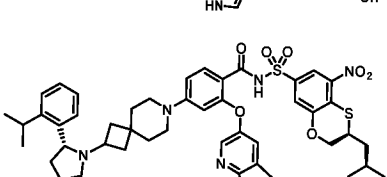
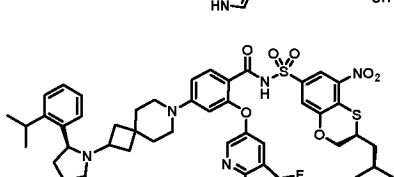
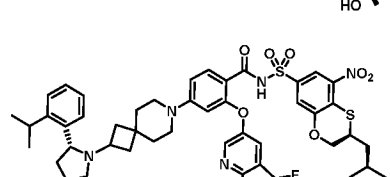
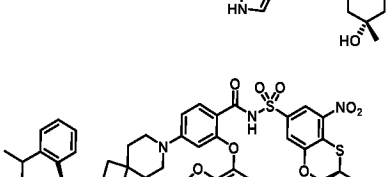
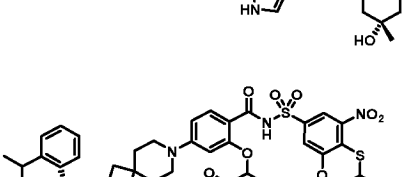
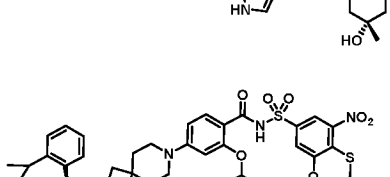
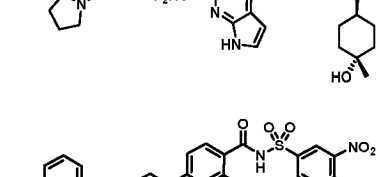
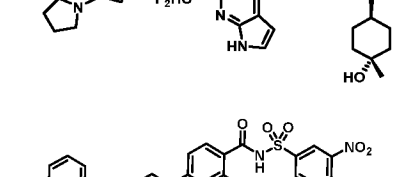
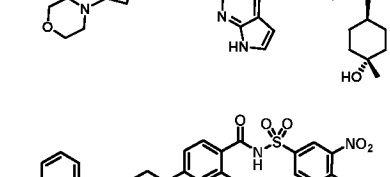
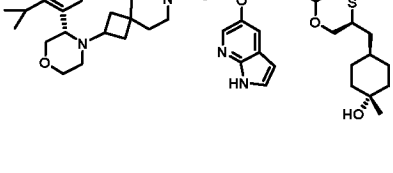
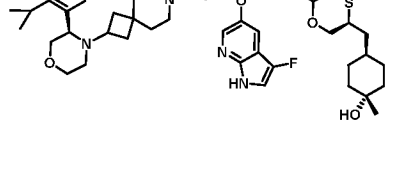
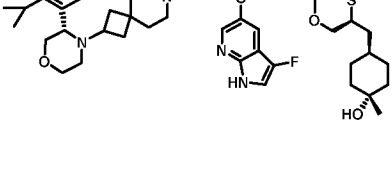



,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

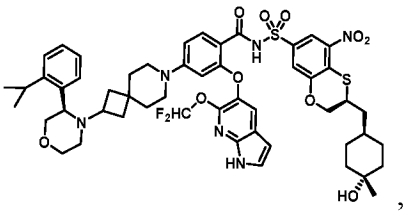
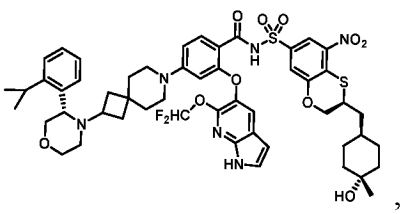
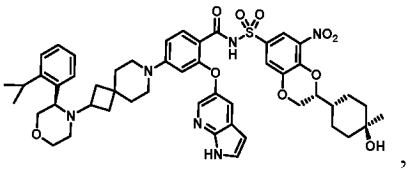
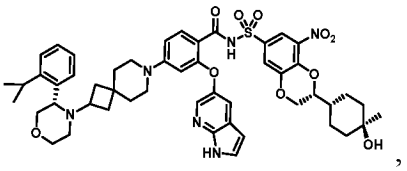
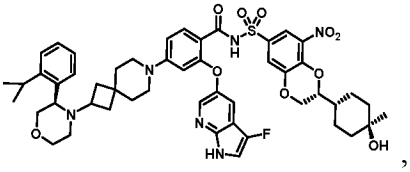
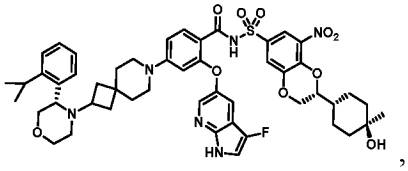
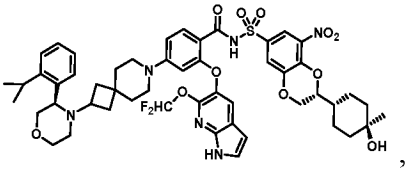
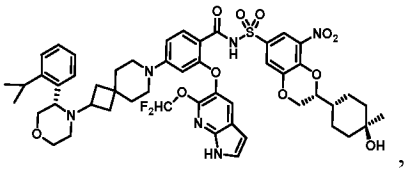
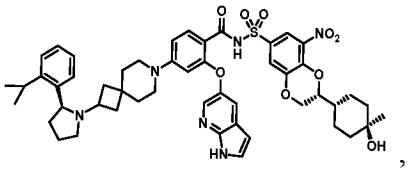
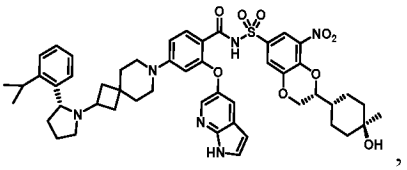
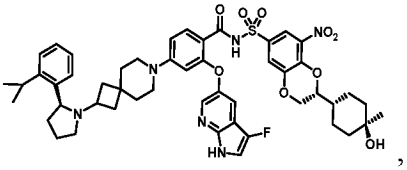
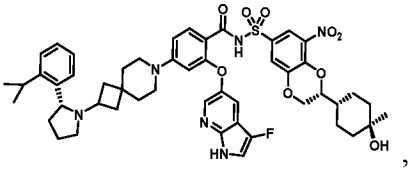
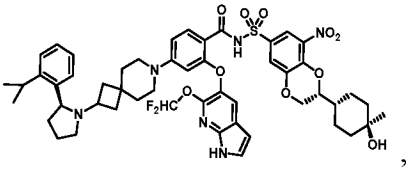
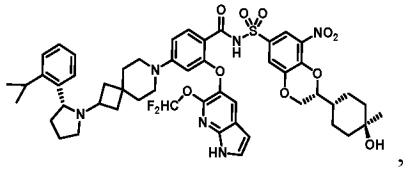
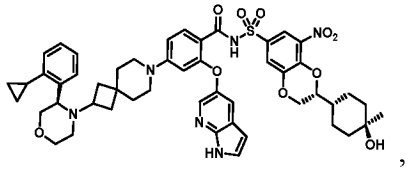
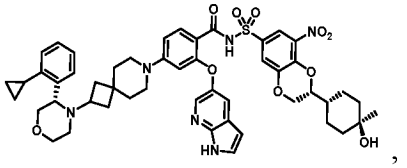
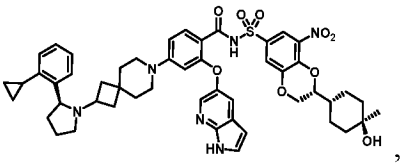
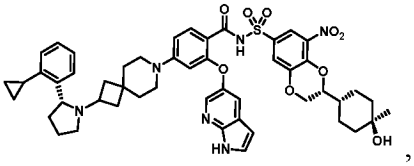
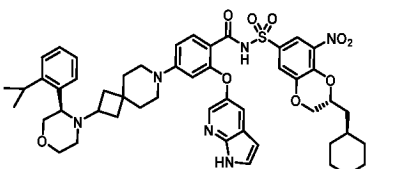
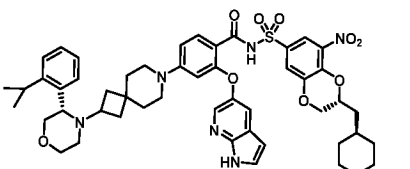
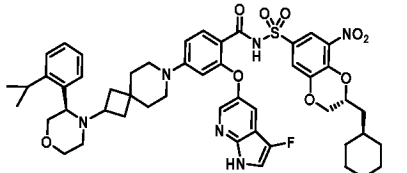
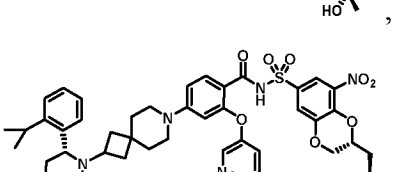
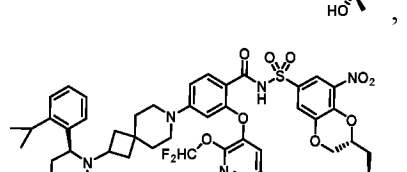
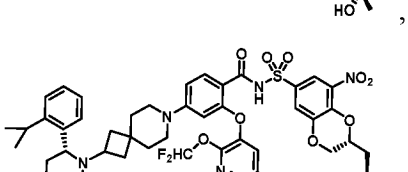
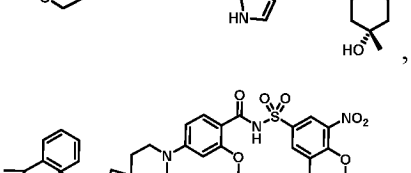
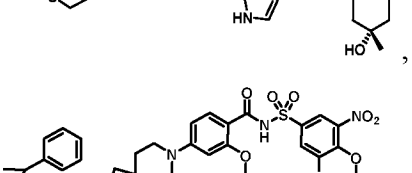
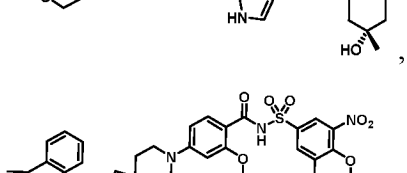
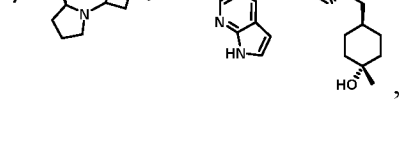
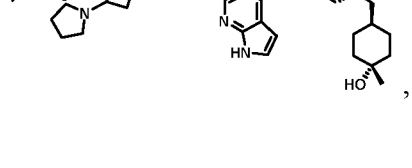
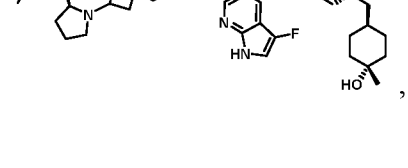
,

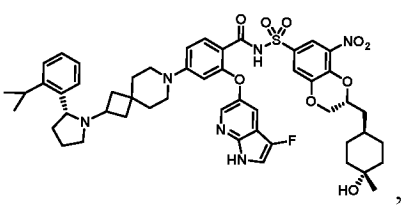
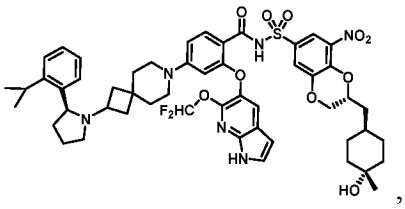
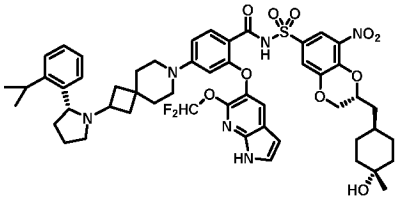
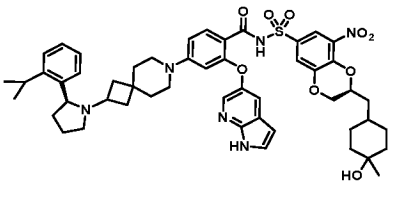
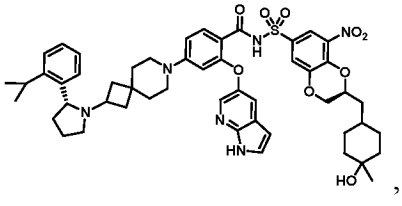
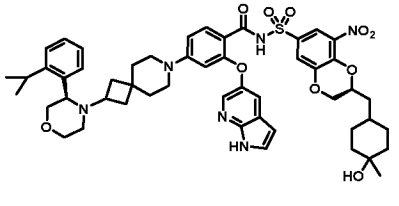
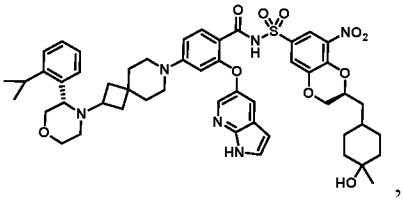
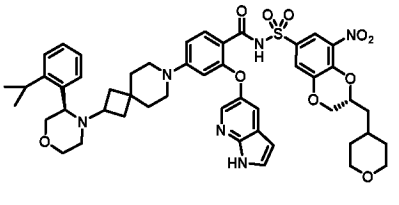
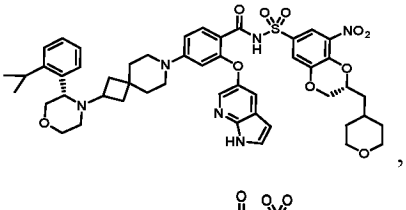
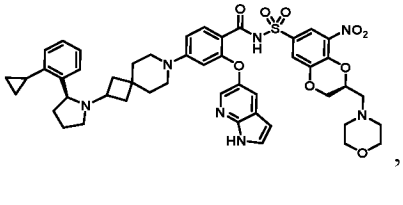
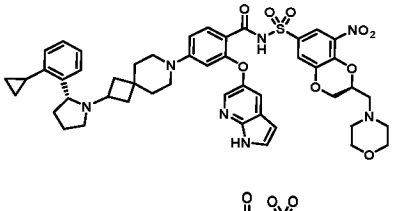
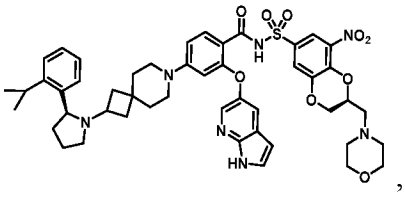
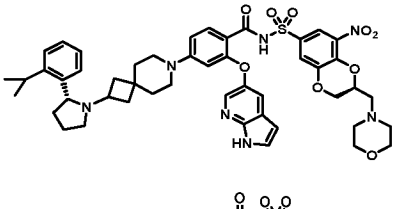
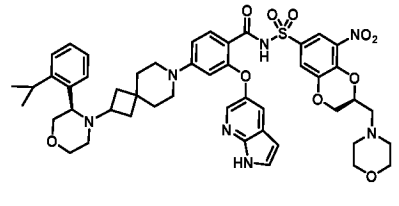
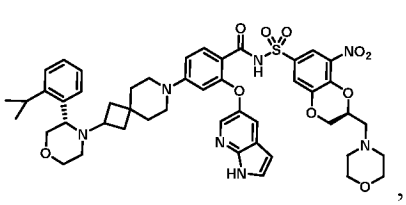
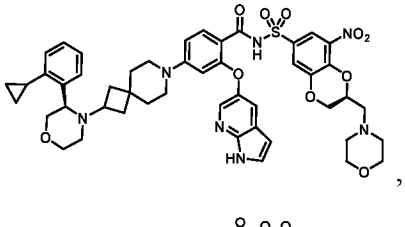
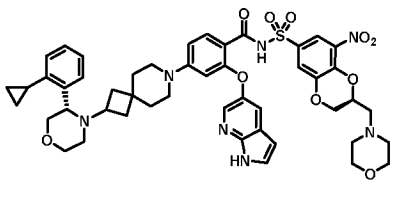
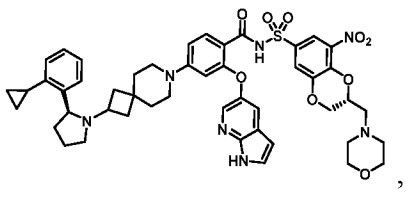
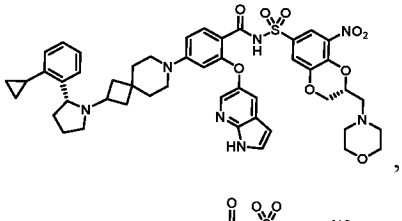
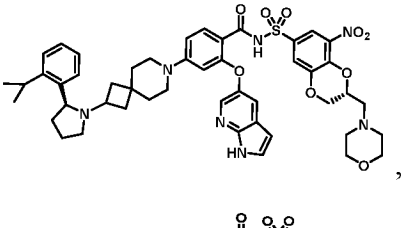
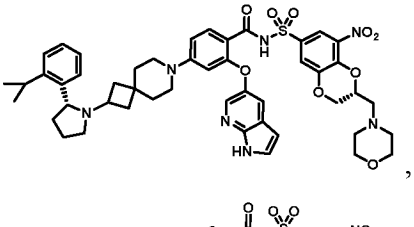
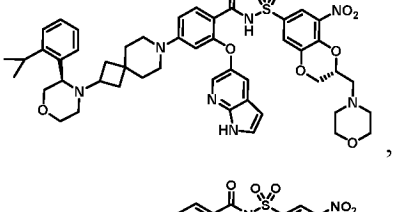
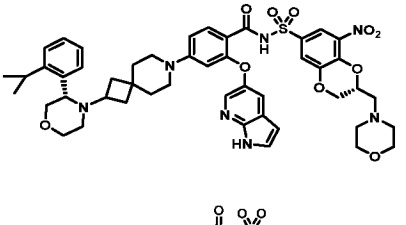
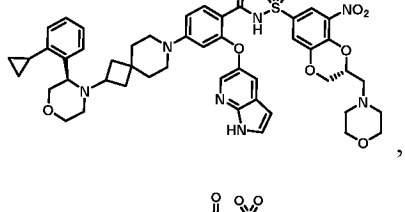
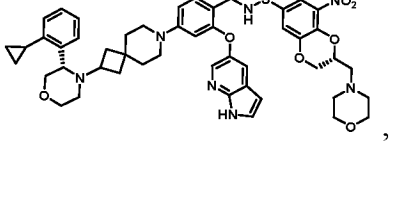
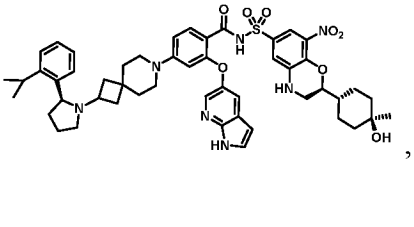
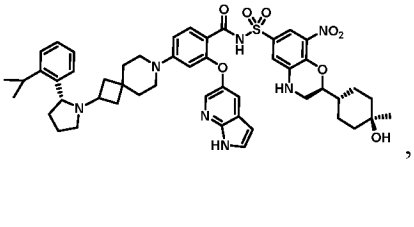

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

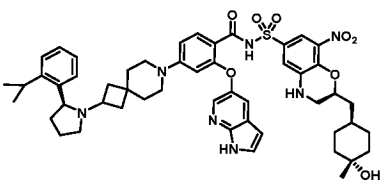
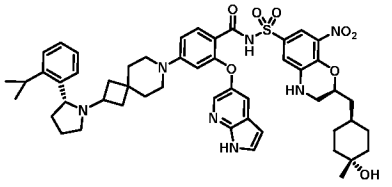
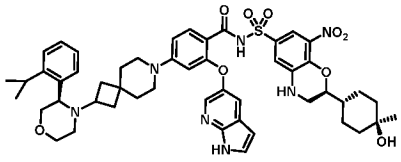
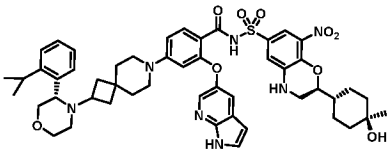
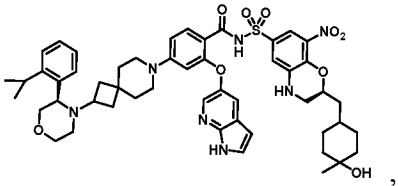
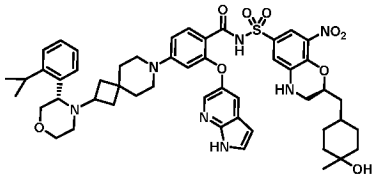
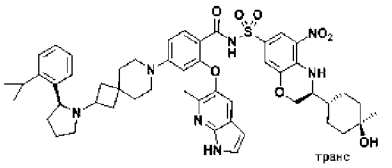
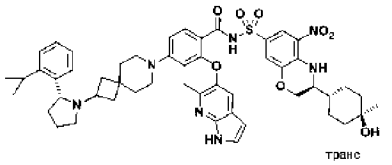
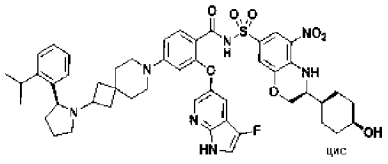
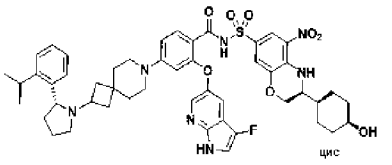
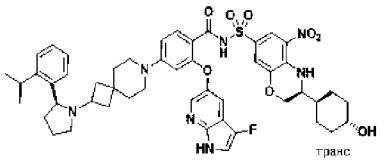
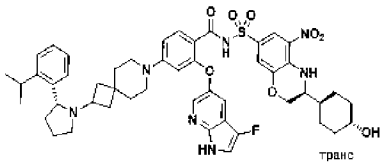
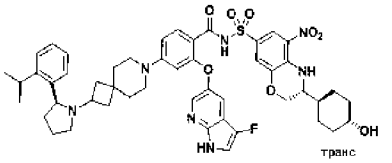
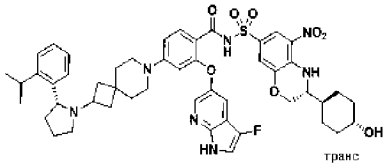
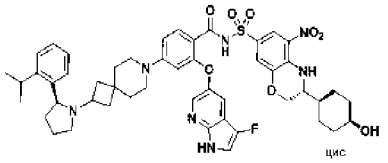
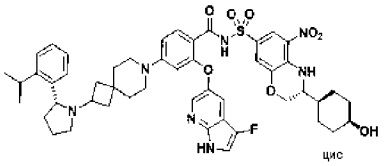
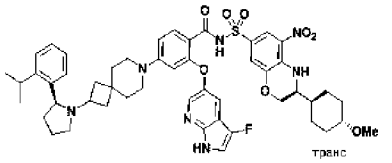
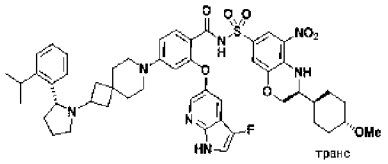
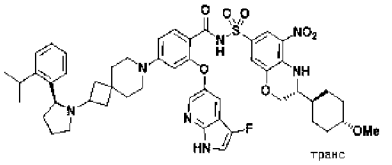
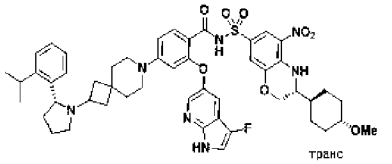
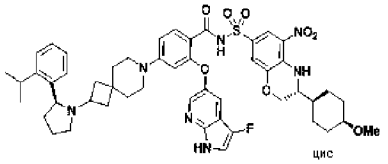
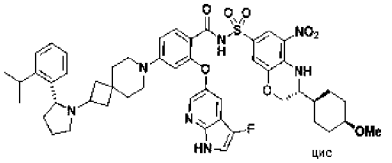
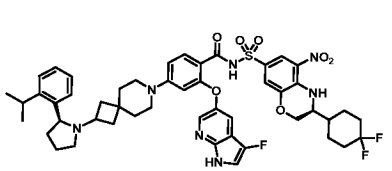
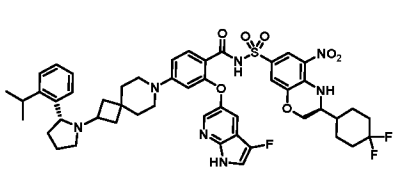
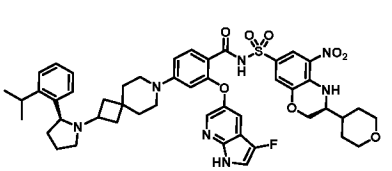
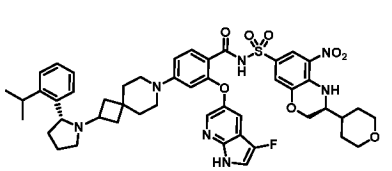
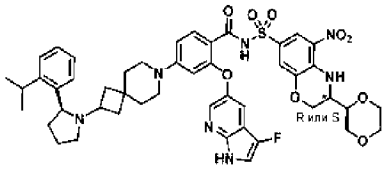

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

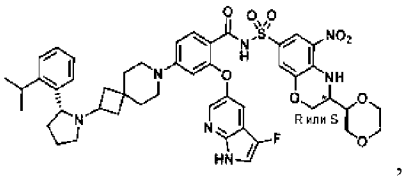
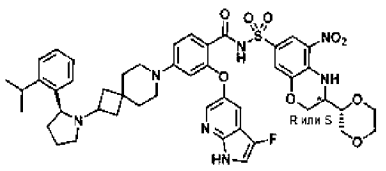
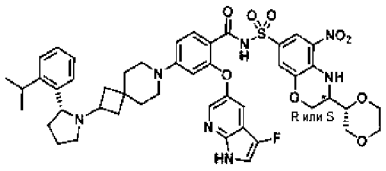
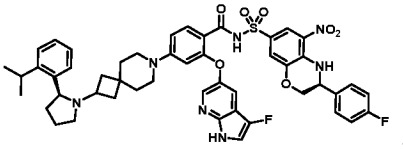
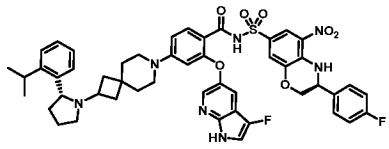
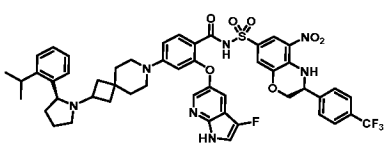
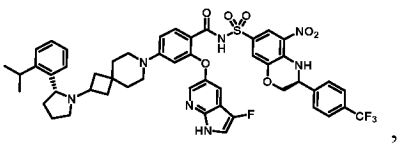
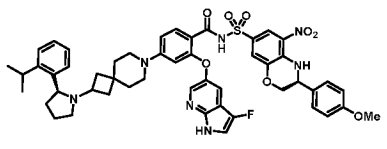
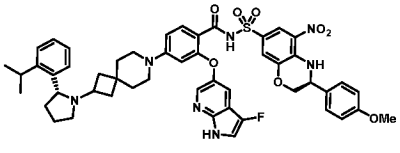
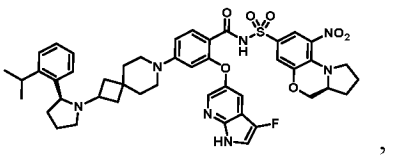
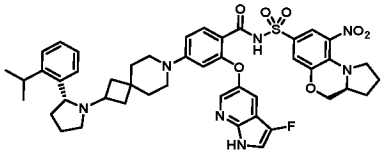
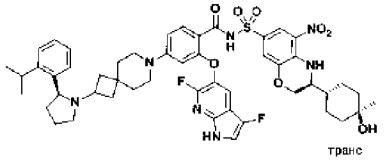
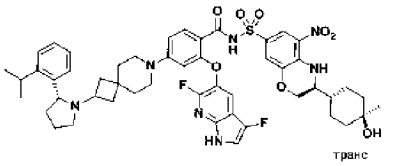
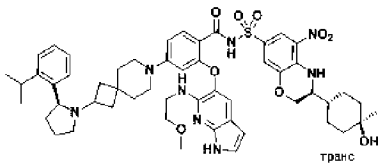
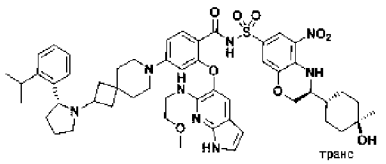
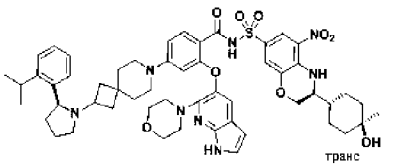
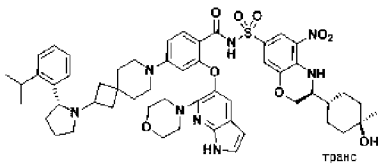
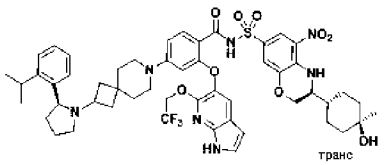
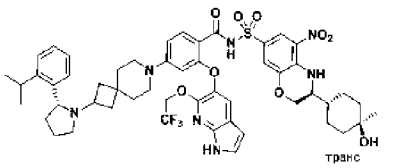
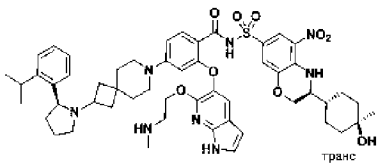
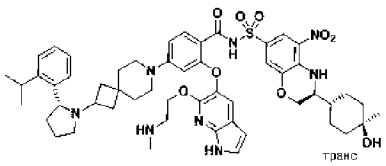
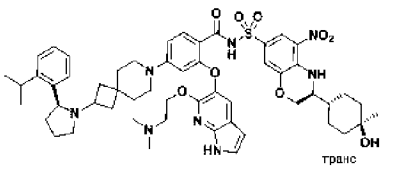
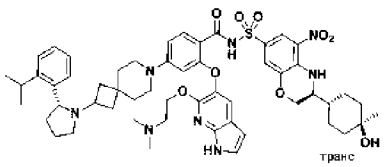
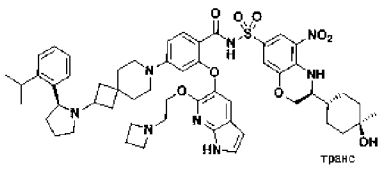
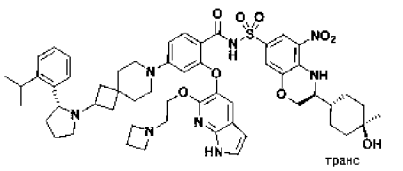
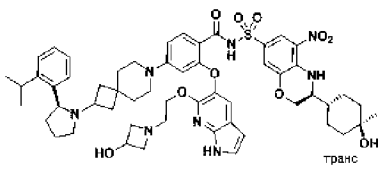
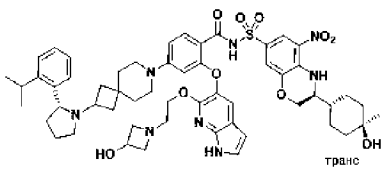
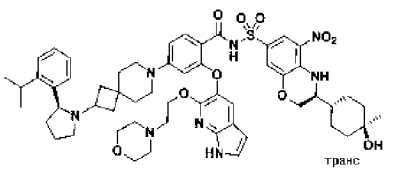
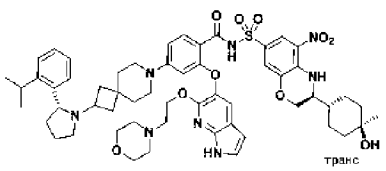
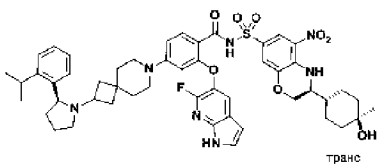

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

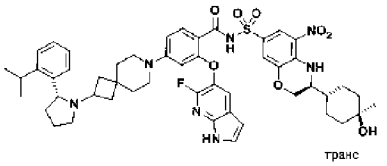
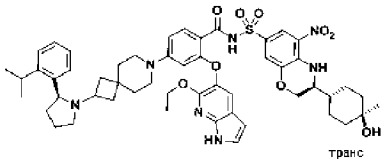
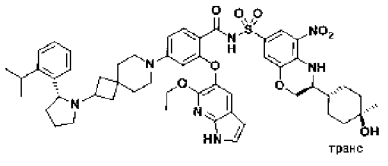
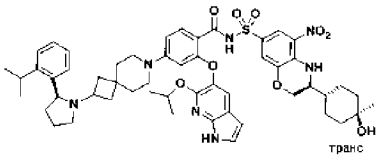
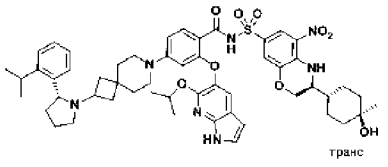
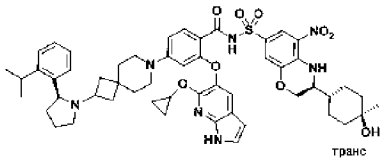
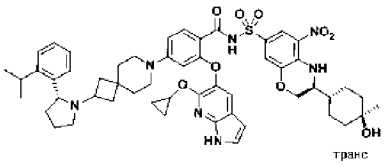
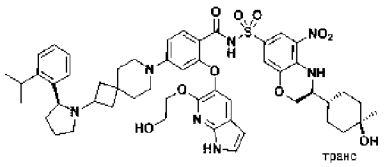
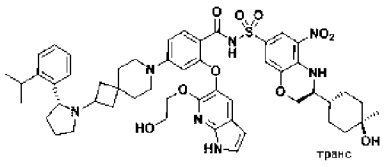
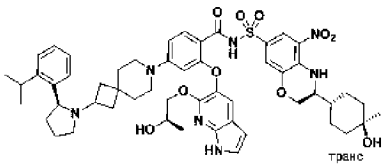
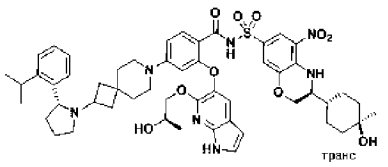
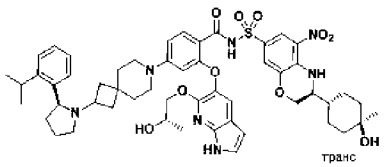
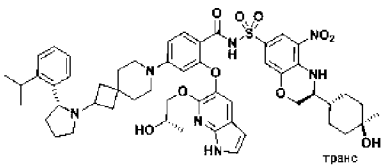
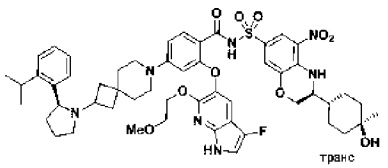
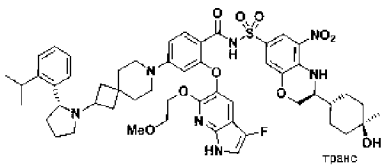
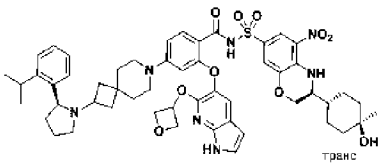
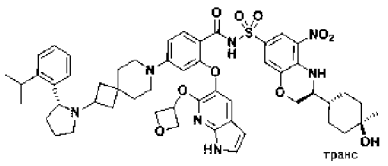
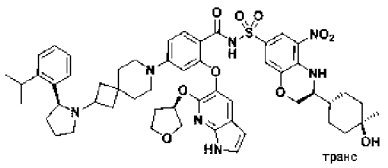
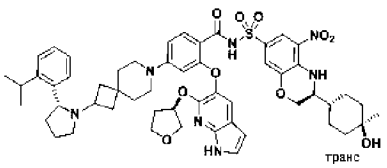
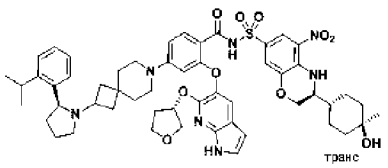
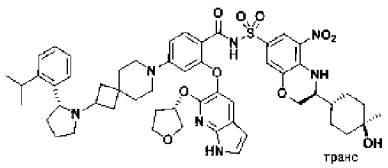
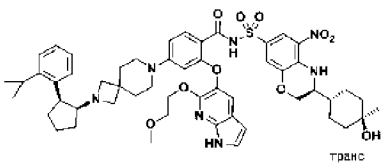
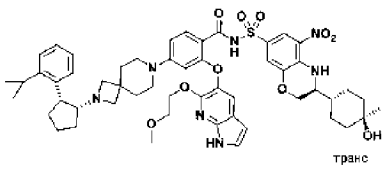
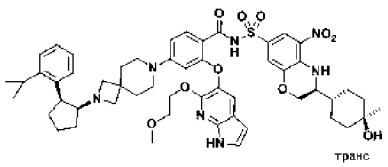
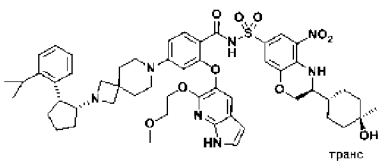
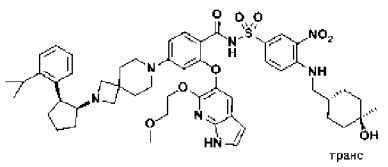
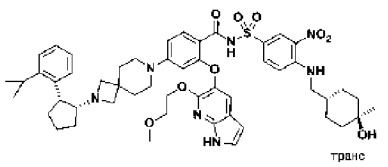
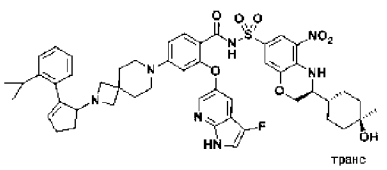
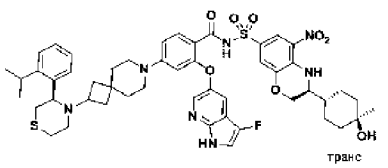
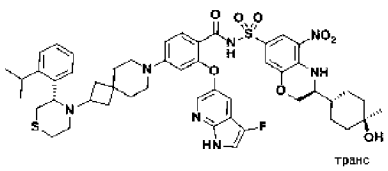

,

,

,

,

,

,

транс
,

транс
,

цис
,

цис
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

цис
,

цис
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

цис
,

цис
,

,

,

,

,

R или S
,


R или S
,

R или S
,

R или S
,

,

,

,

,

,

,

,

,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

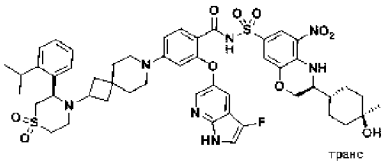
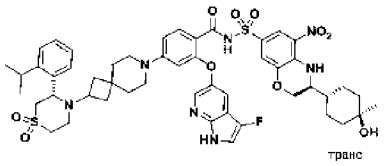
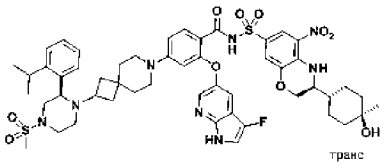
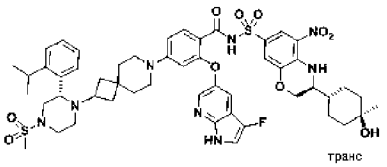
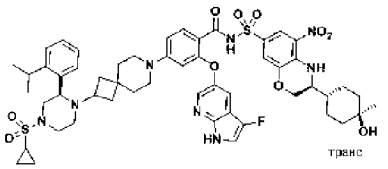
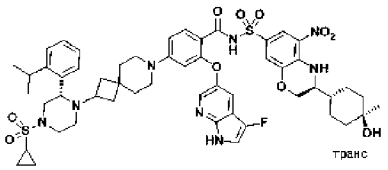
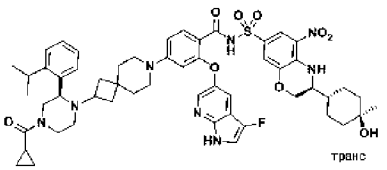
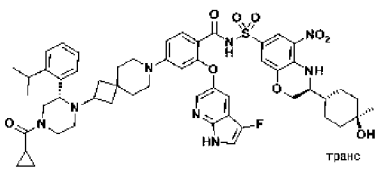
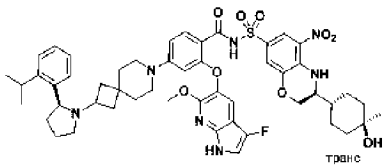
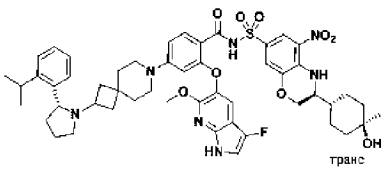
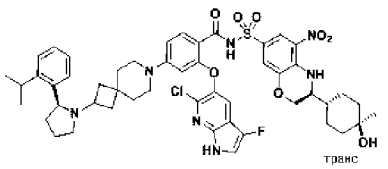
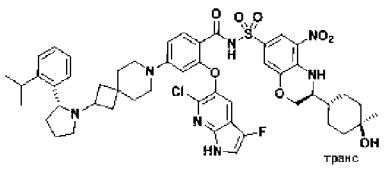
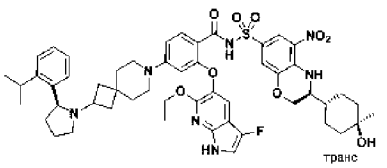
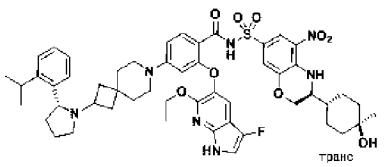
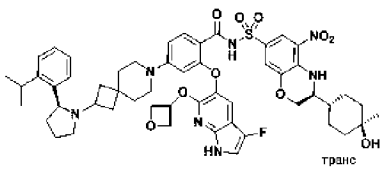
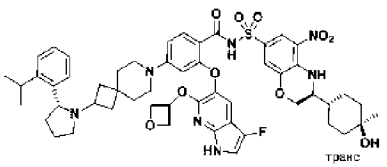
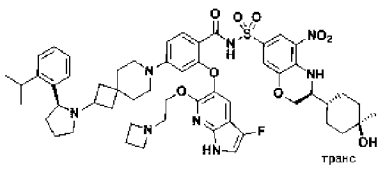
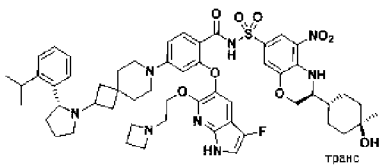
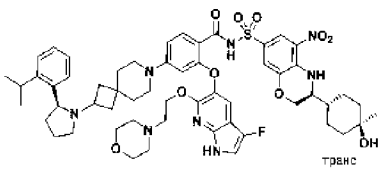
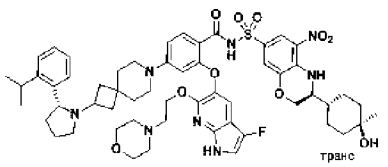
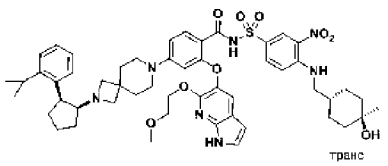
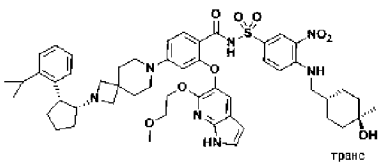
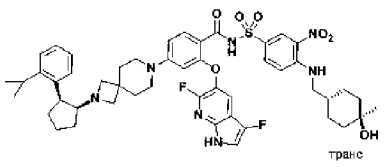
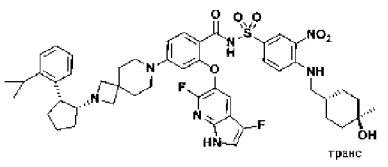
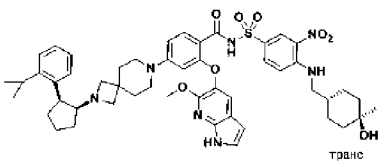
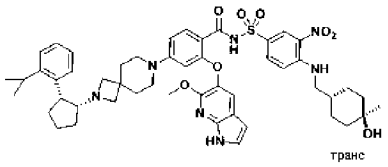
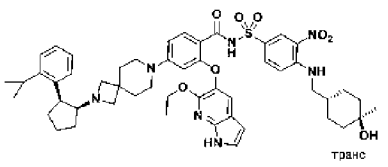
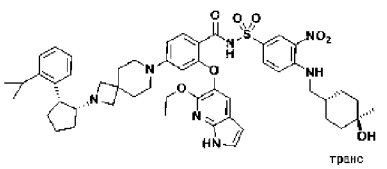
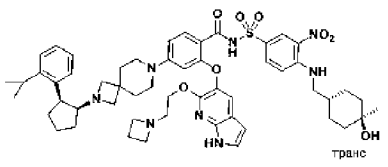
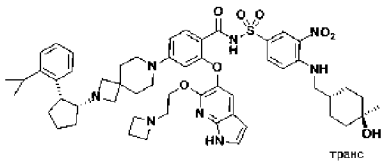
транс
,


транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

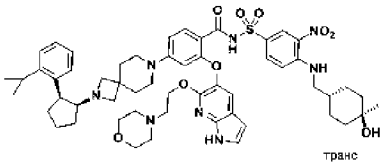
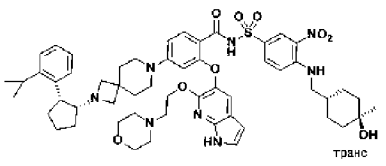
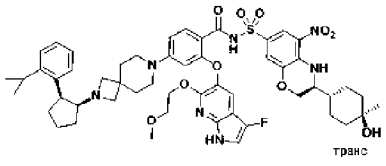
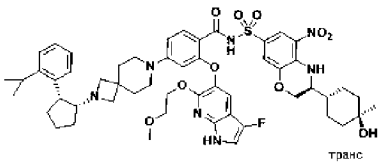
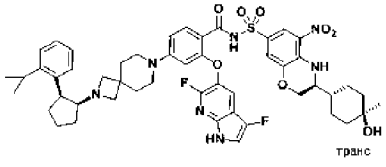
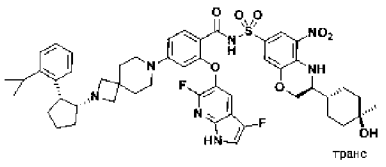
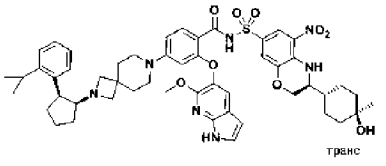
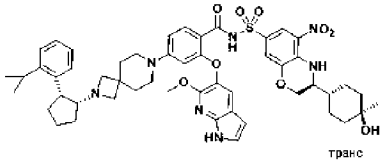
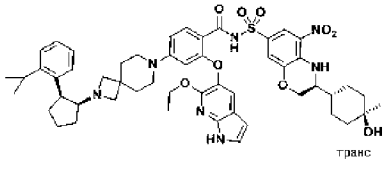
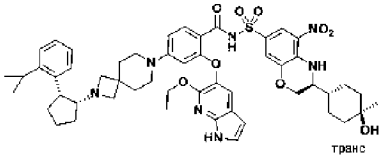
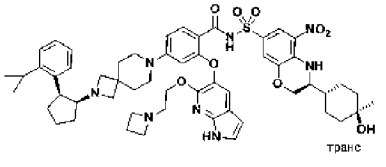
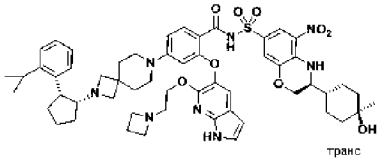
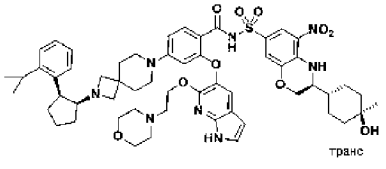
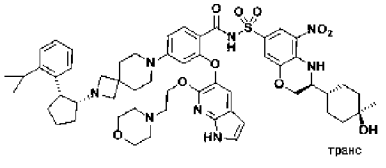
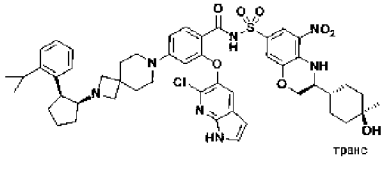
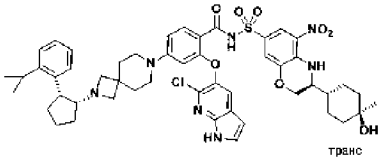
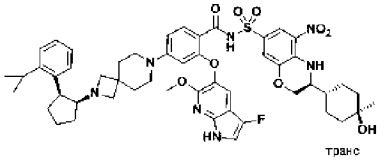
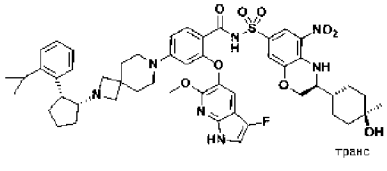
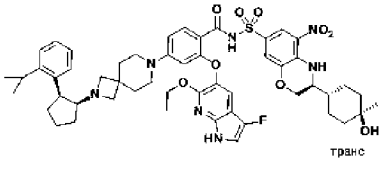
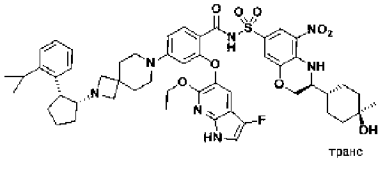
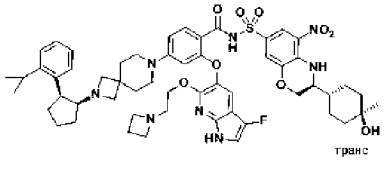
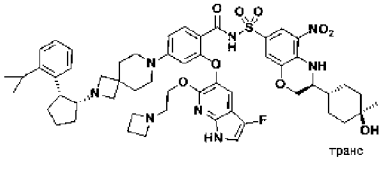
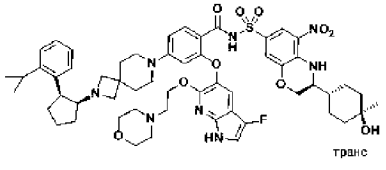
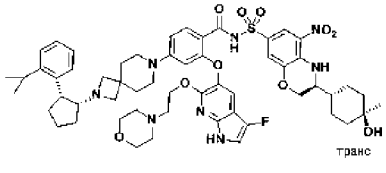
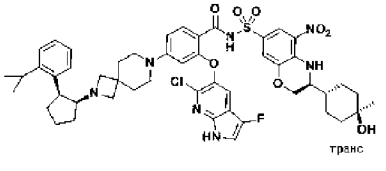
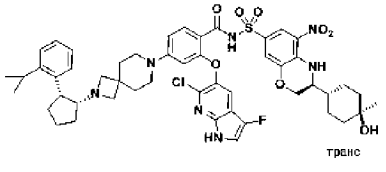
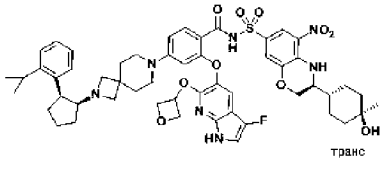
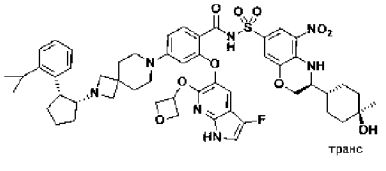
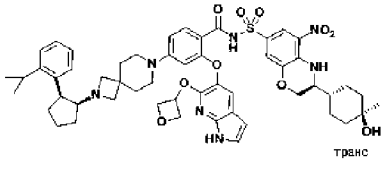
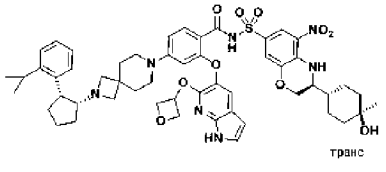
транс ,


транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

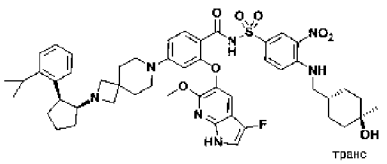
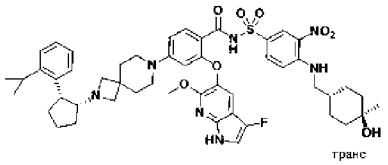
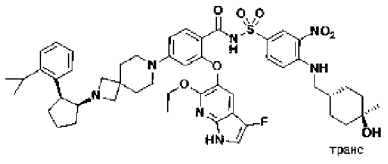
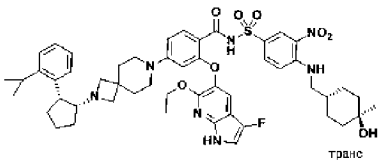
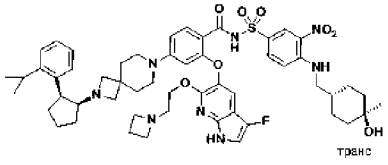
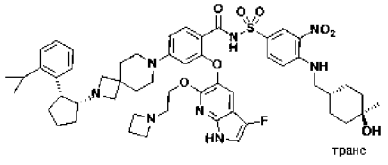
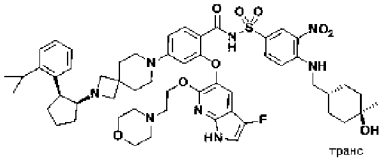
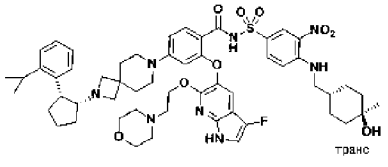
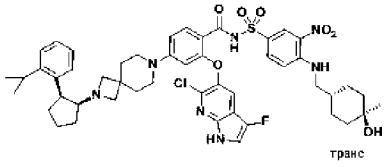
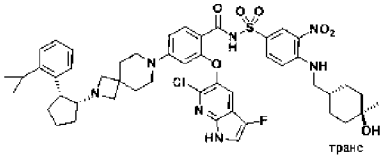
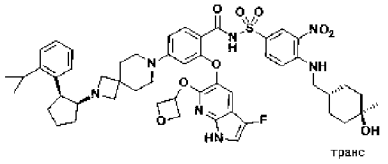
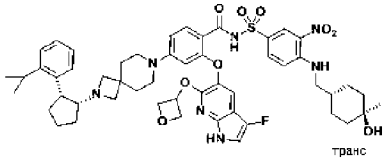
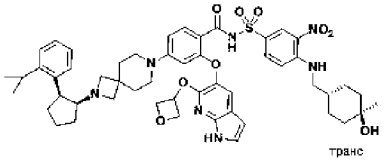
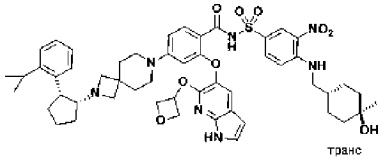
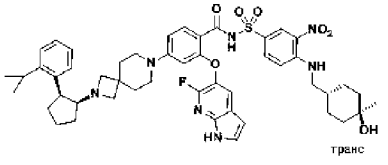
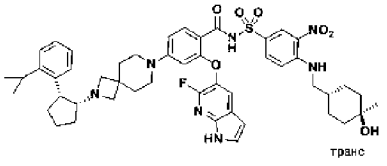
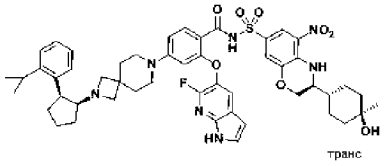
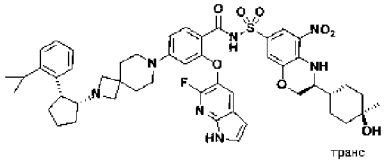
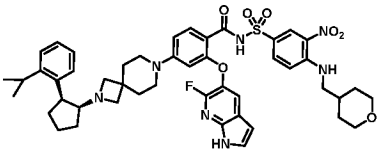
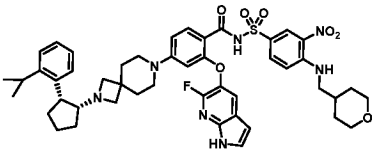
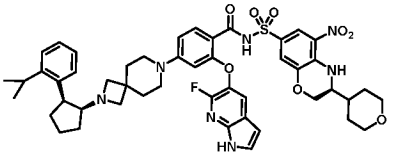
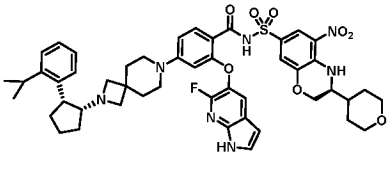
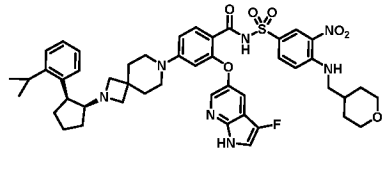
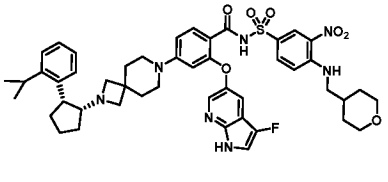
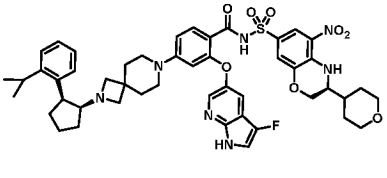
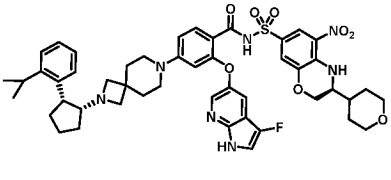
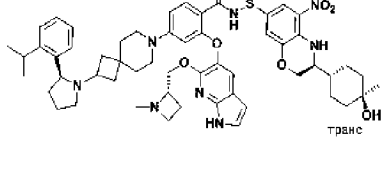
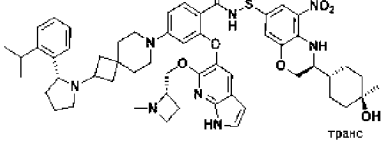
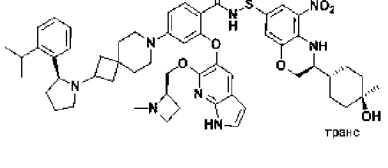
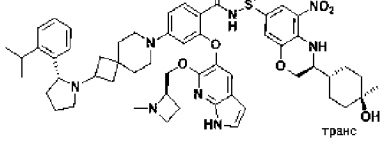
транс ,


транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

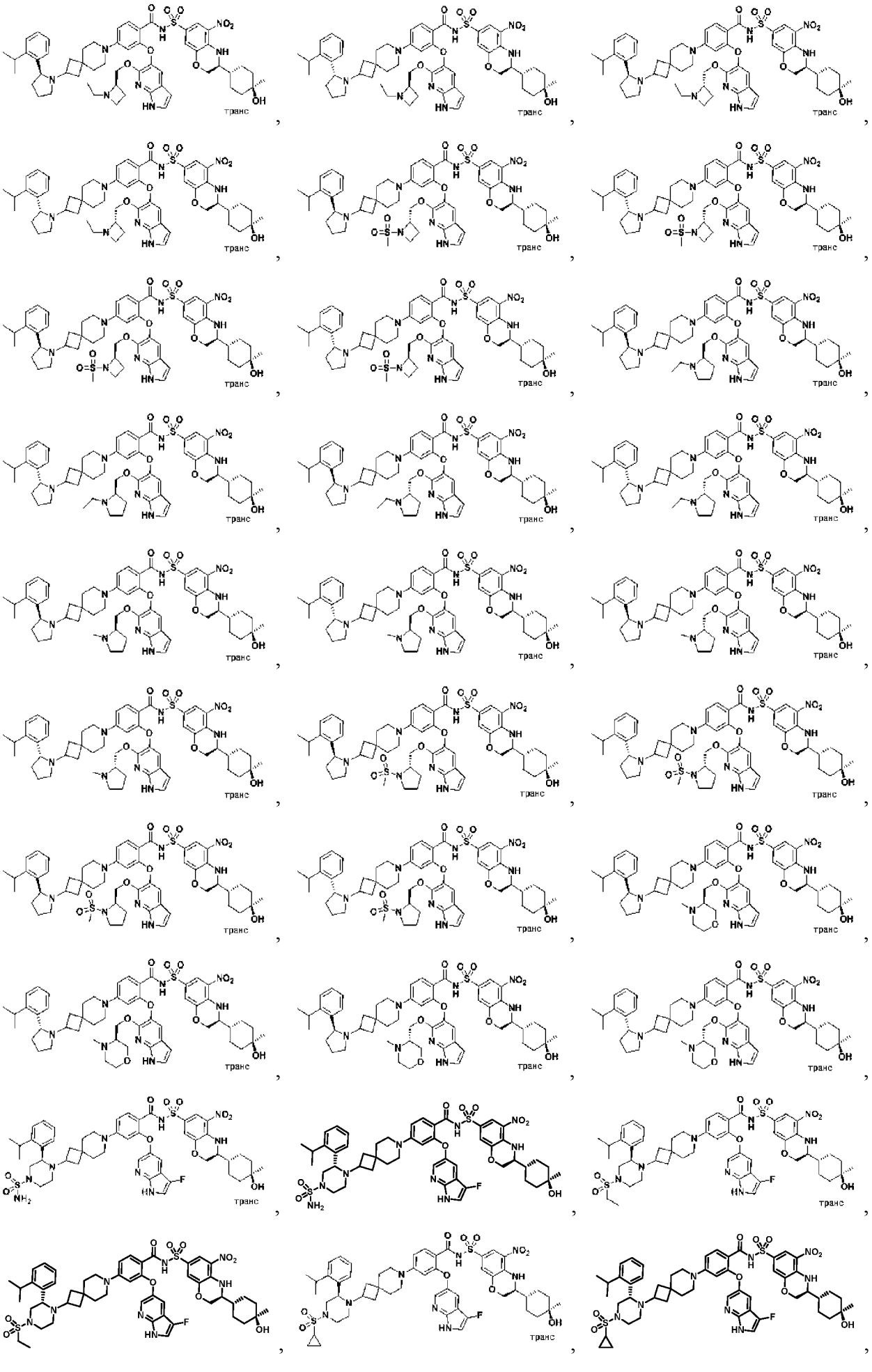
транс ,

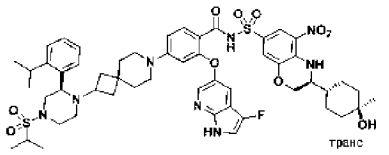
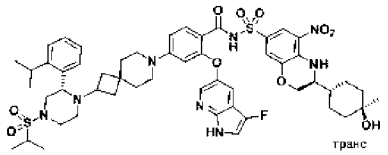
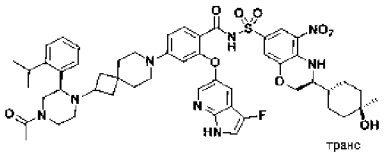
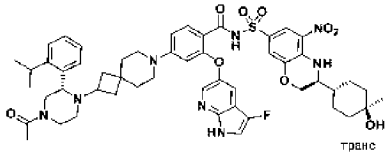
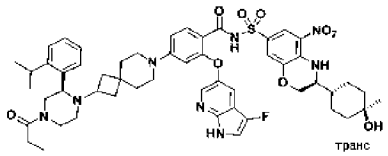
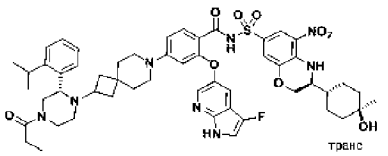
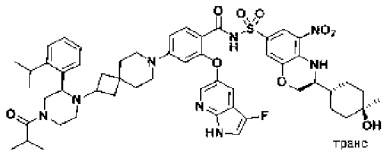
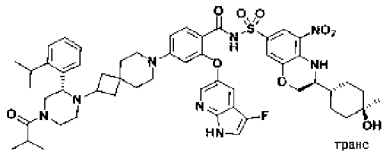
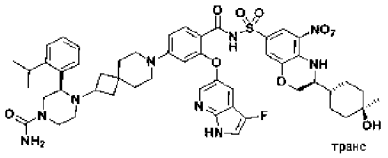
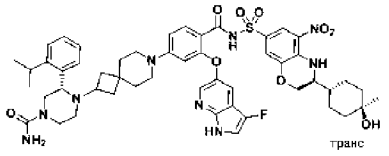
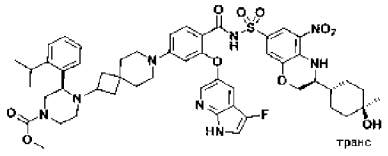
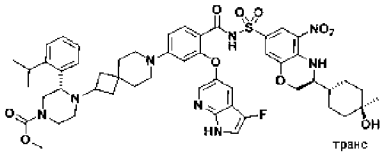
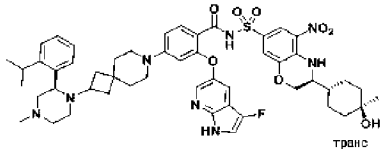
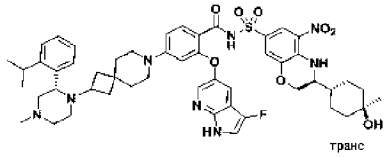
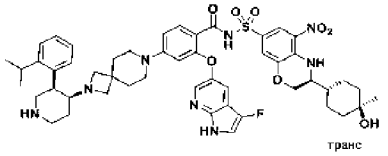
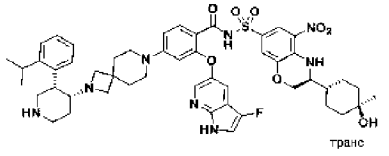
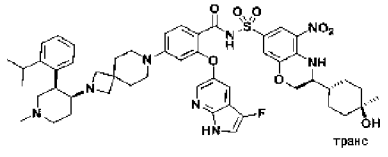
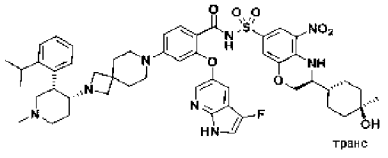
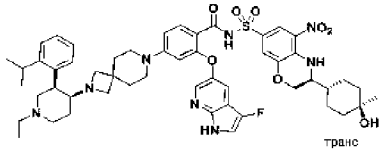
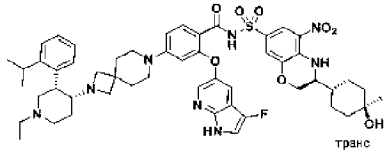
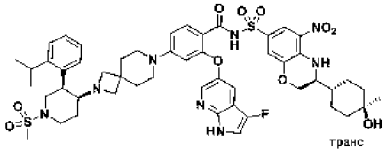
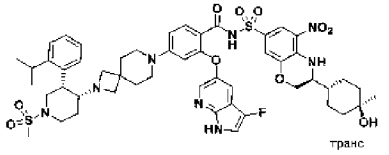
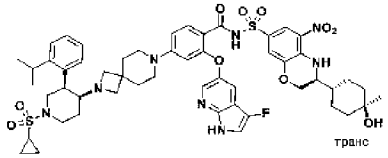
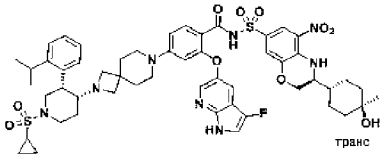
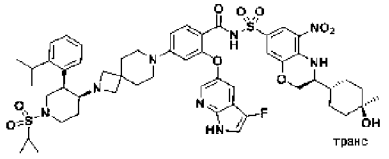
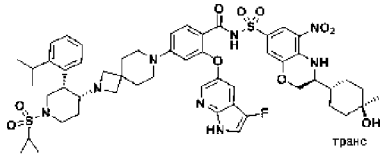
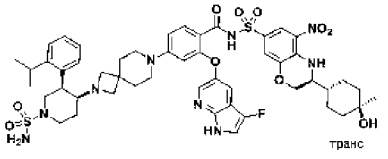
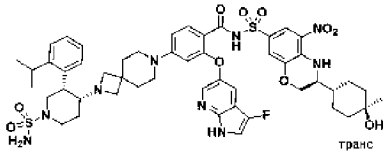
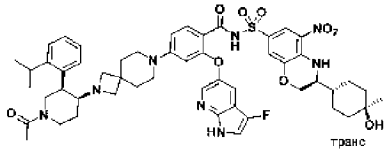
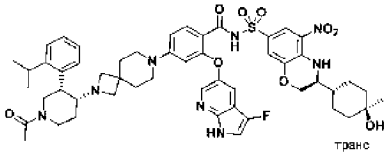

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

,

,

,

,

,

,

,

,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

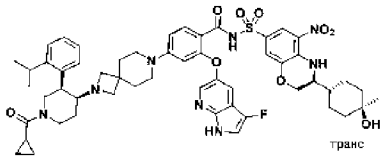
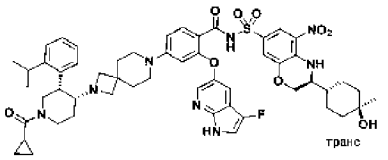
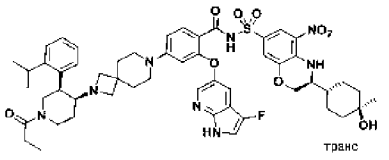
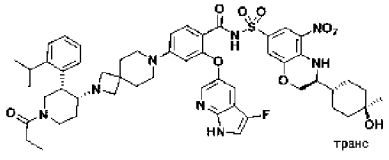
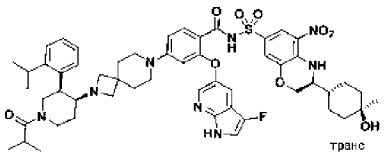
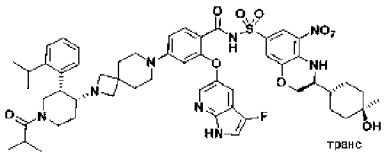
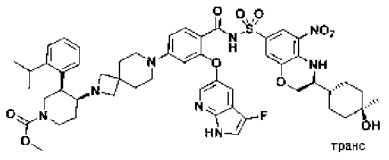
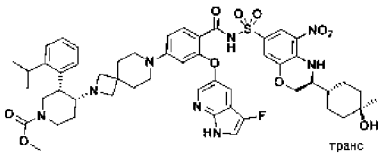
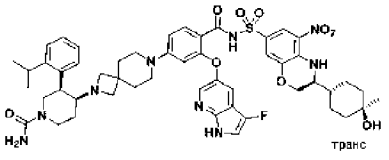
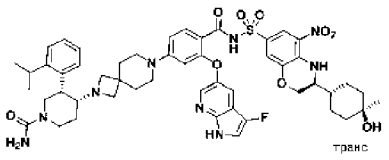
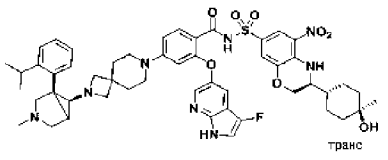
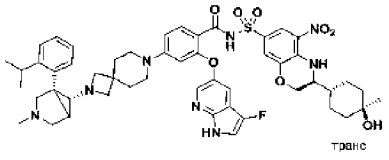
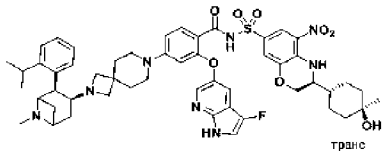
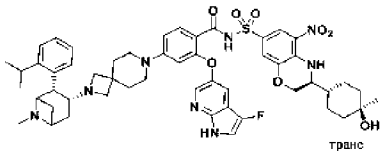
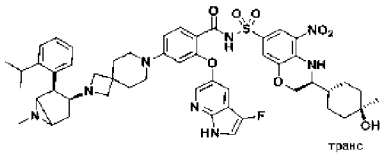
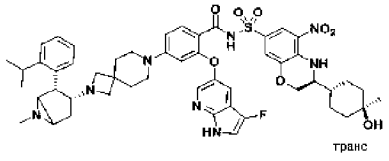
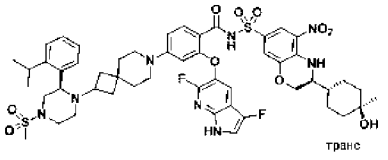
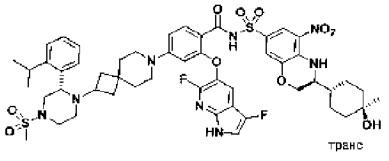
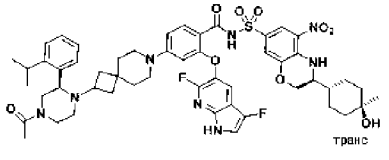
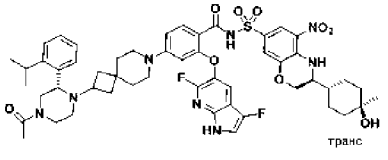
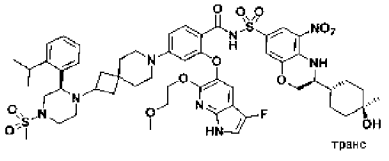
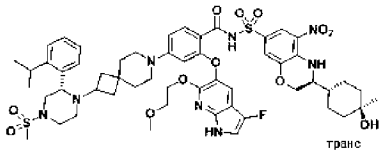
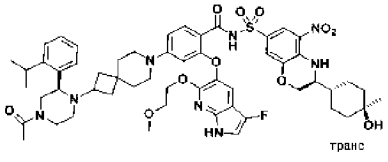
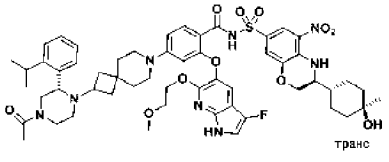
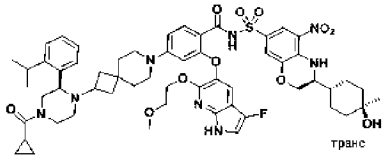
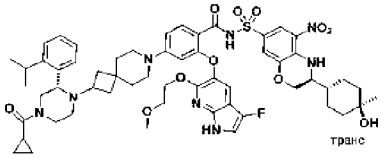
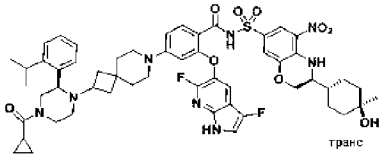
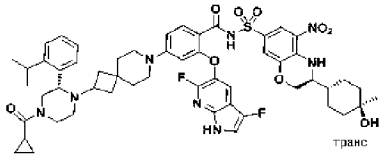
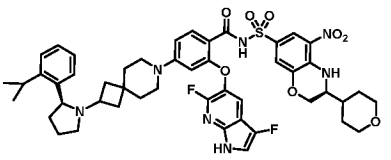
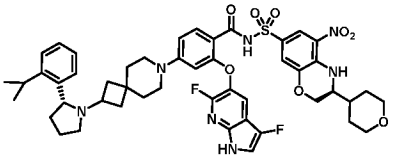


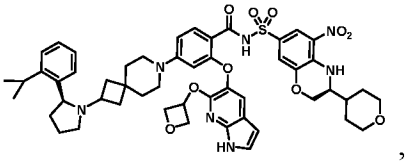
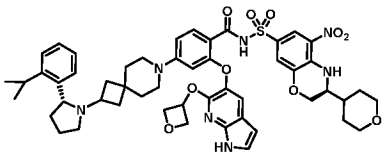
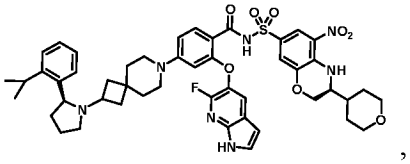
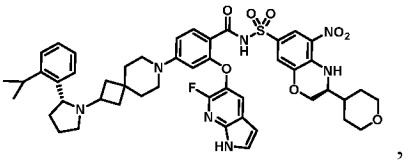
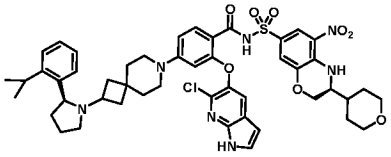
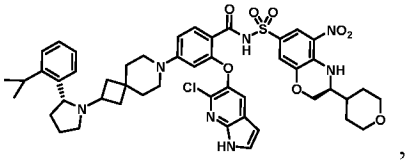
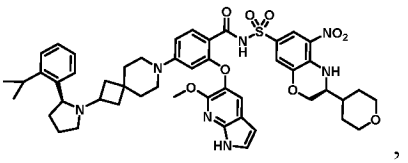
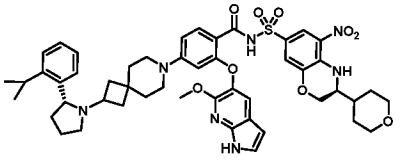
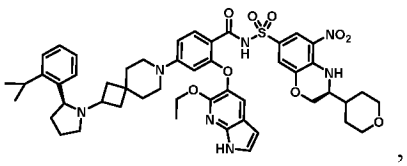
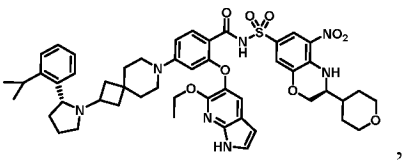
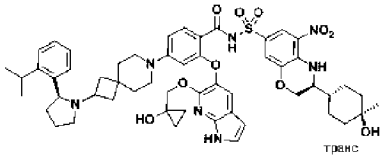
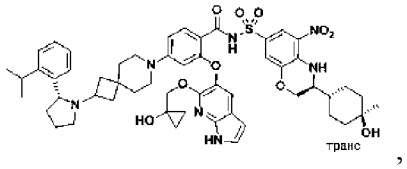
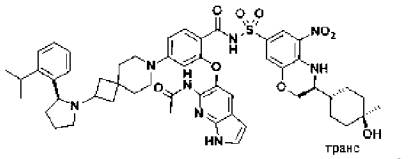
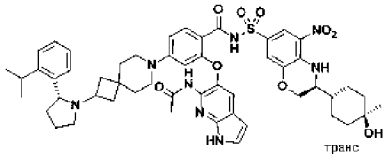
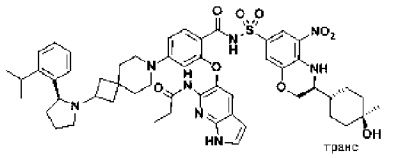
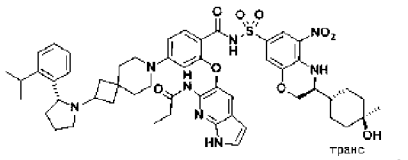
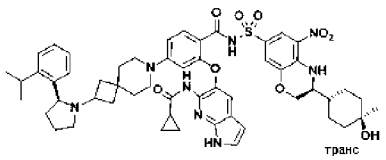
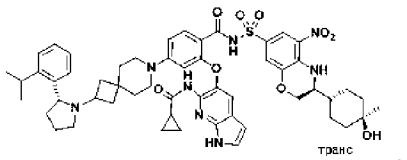
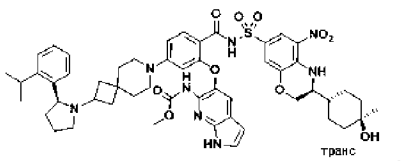
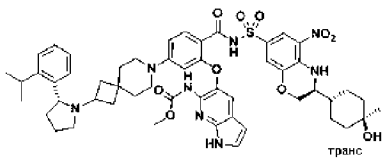
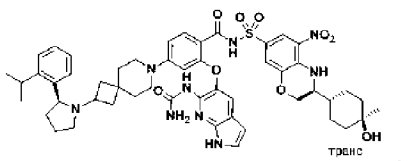
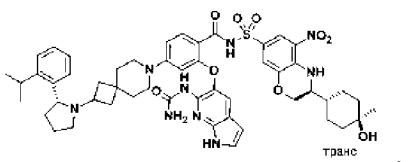
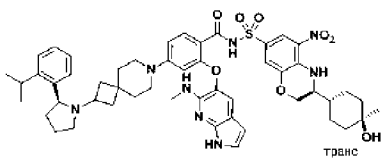
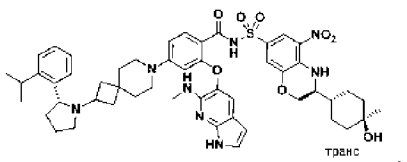
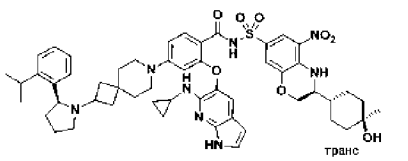
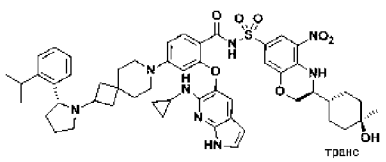
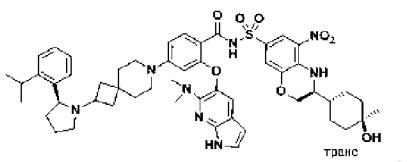
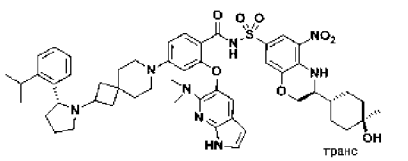
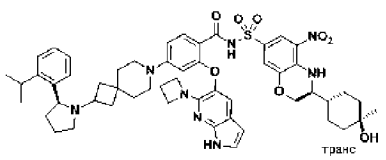
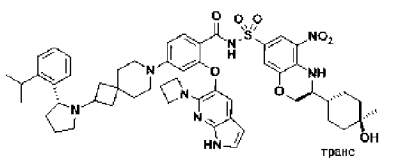

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

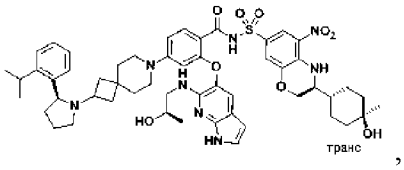
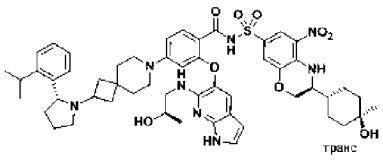
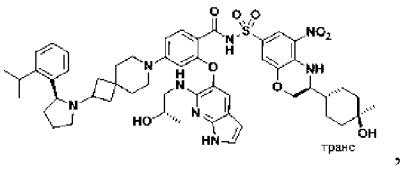
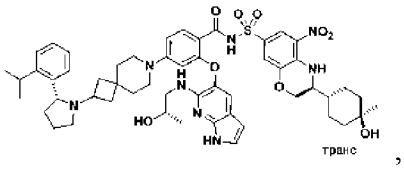
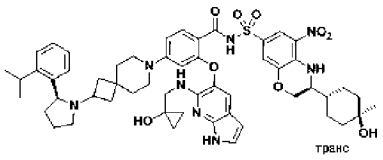
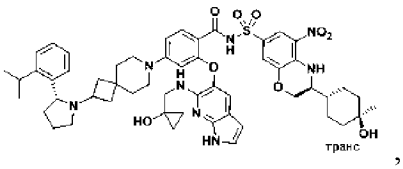
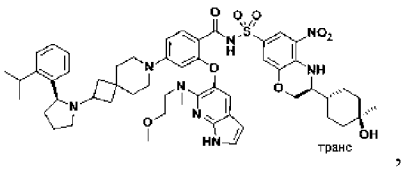
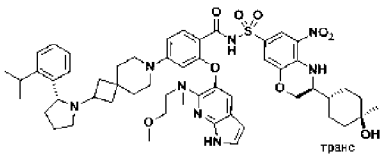
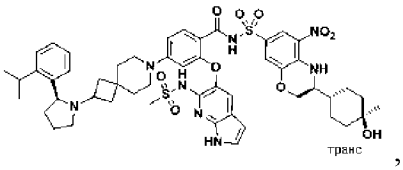
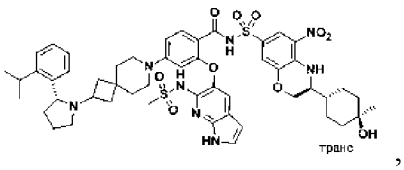
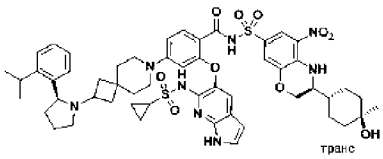
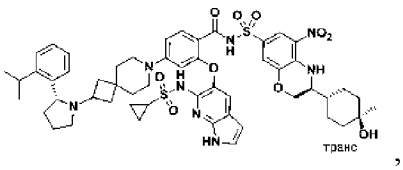
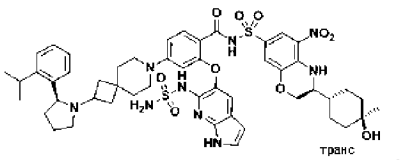
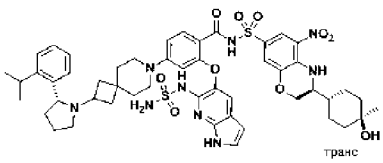
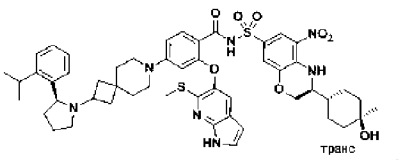
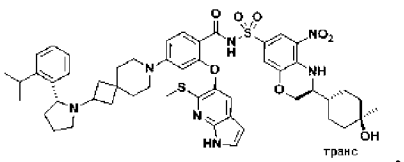
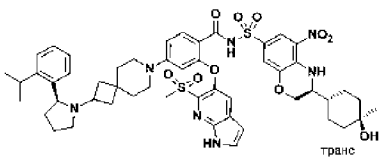
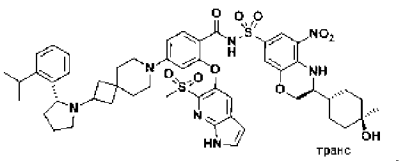
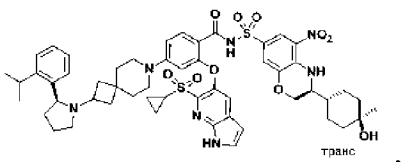
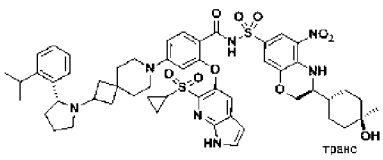
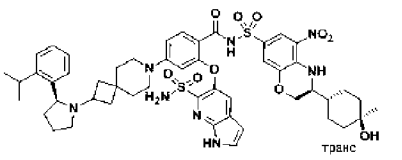
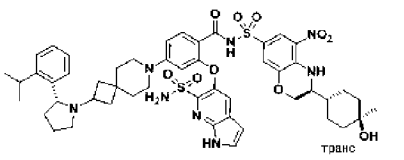
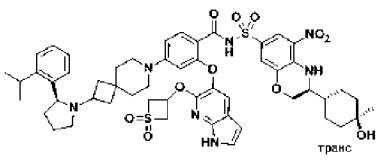
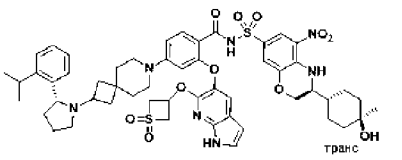
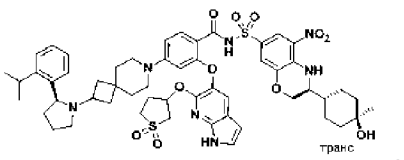
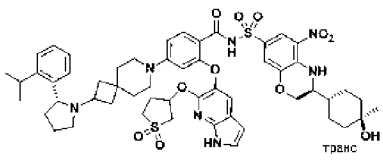
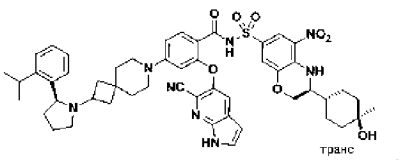
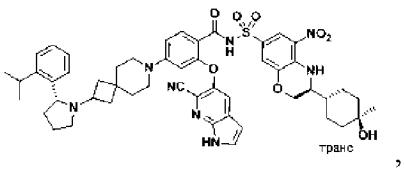
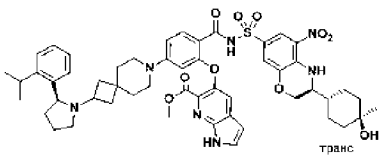
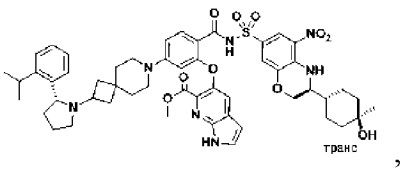

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

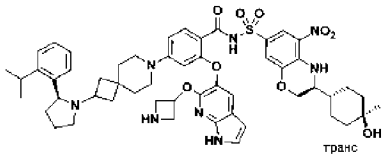
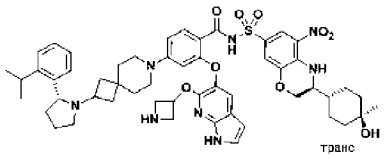
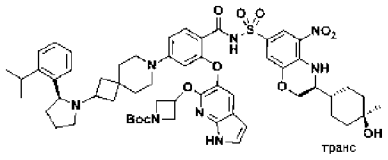
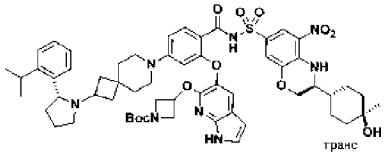
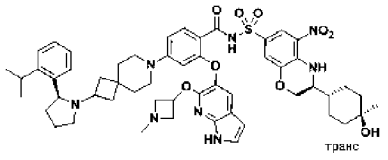
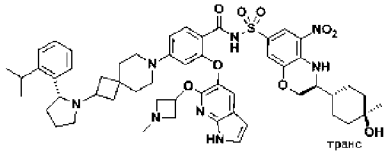
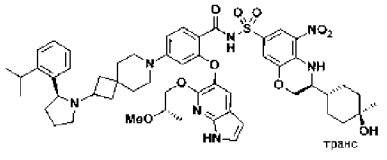
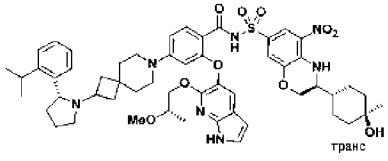
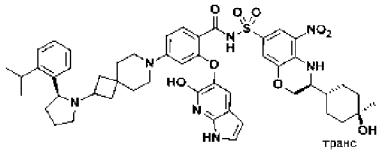
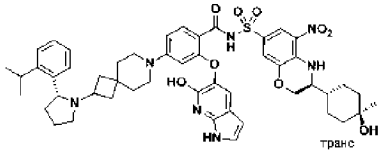
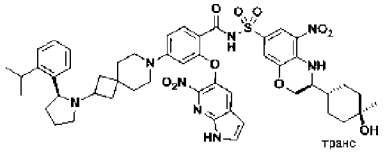
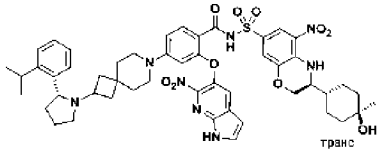
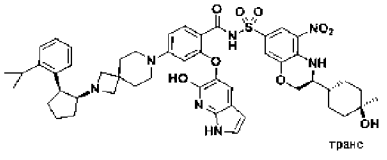
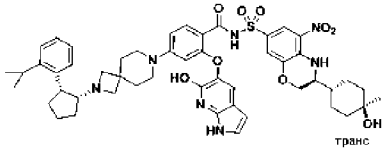
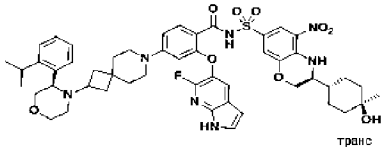
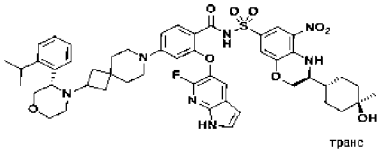
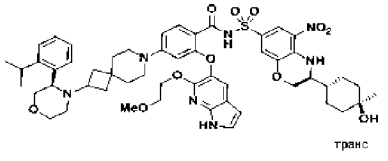
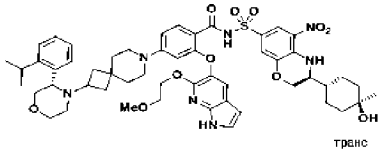
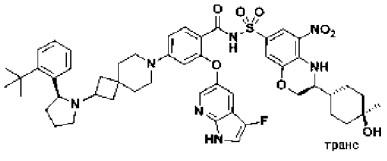
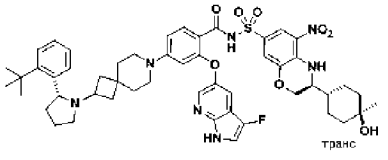
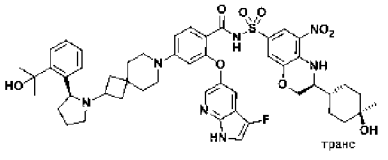
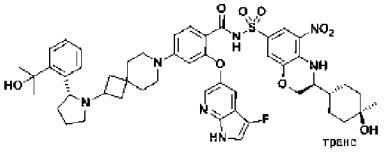
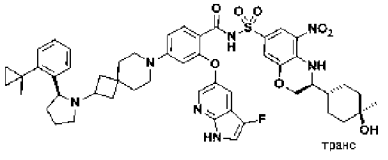
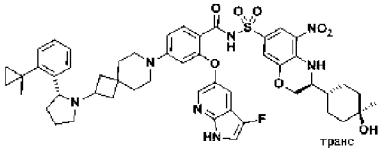
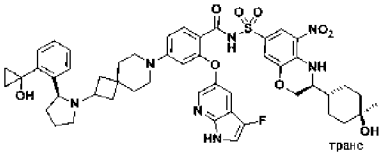
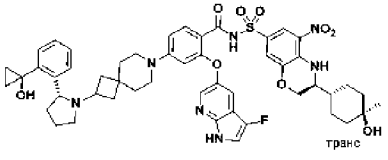
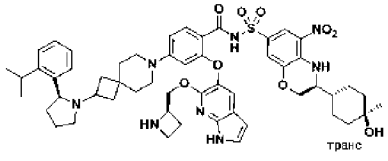
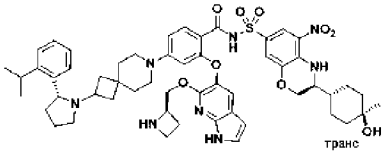
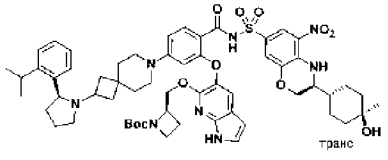
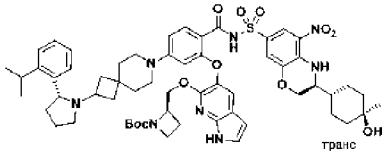
,


транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

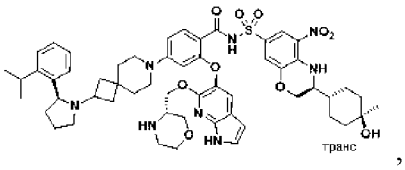
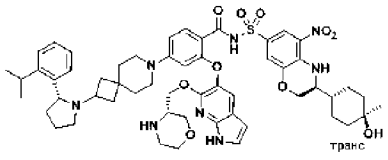
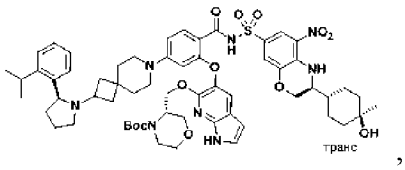
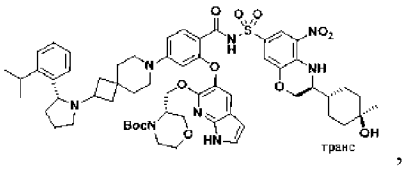
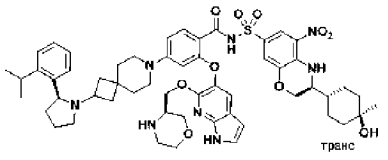
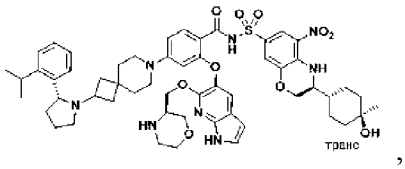
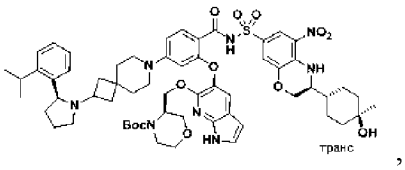
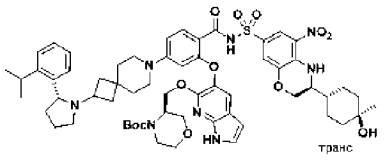
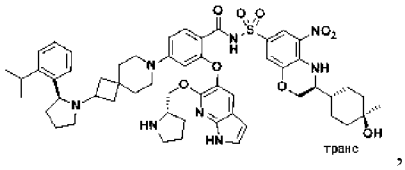
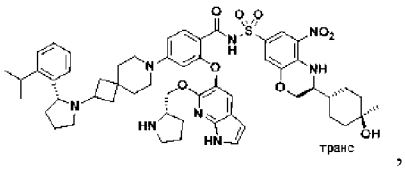
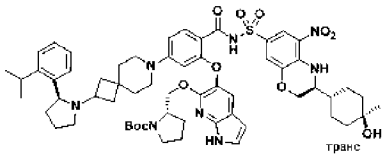
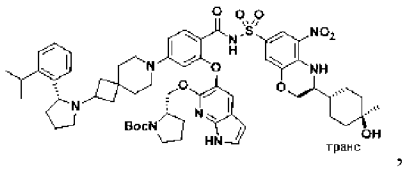
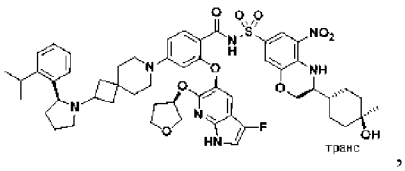
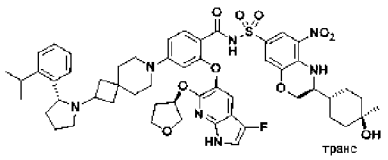
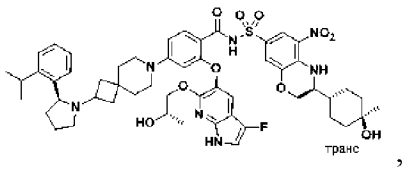
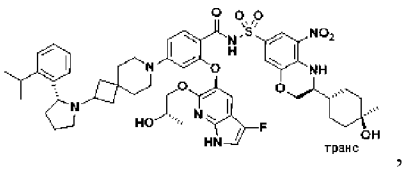
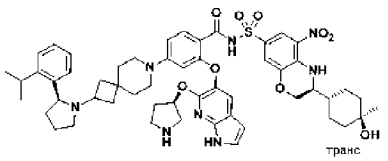
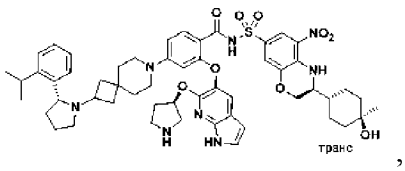
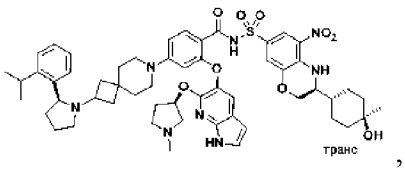
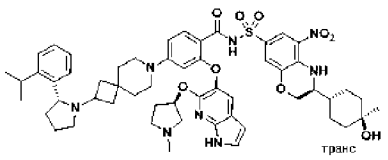
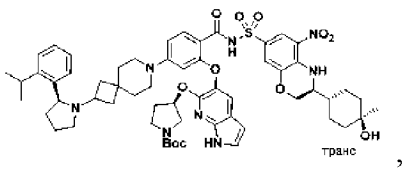
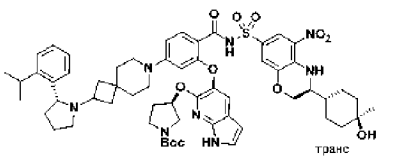
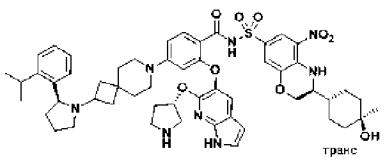
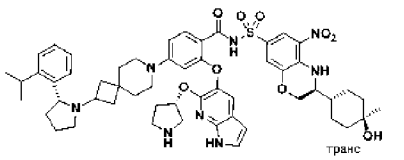
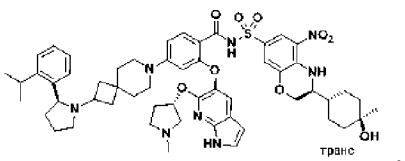
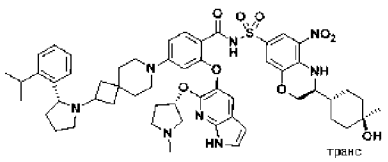
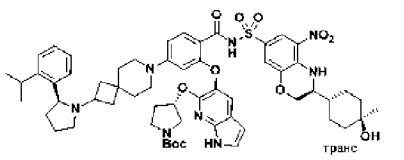
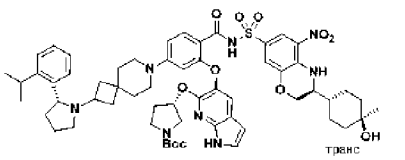
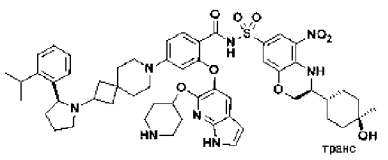
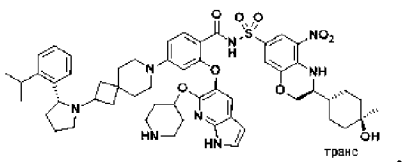
транс
,


транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,


транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

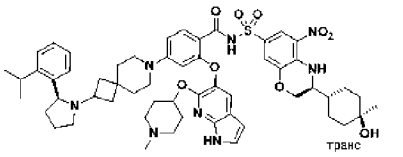
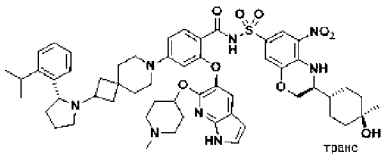
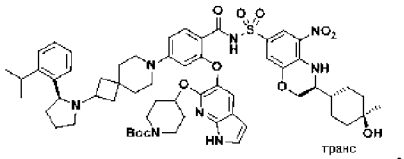
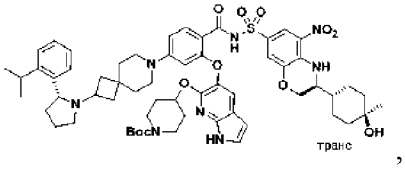
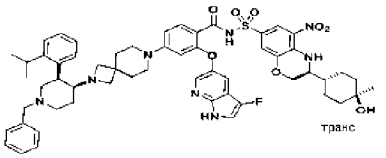
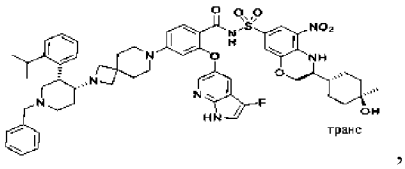
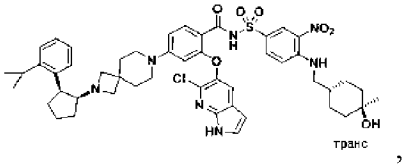
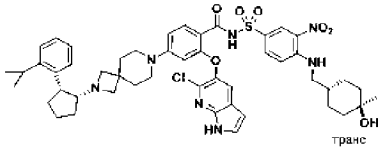
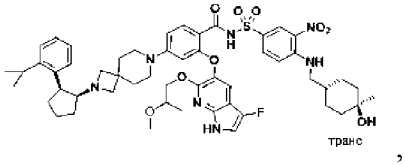
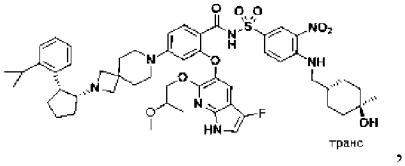
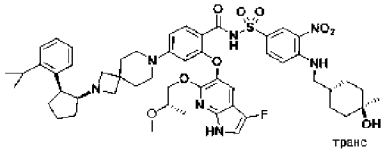
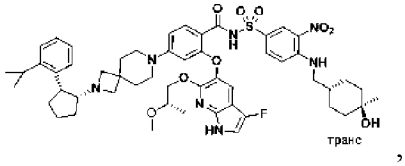
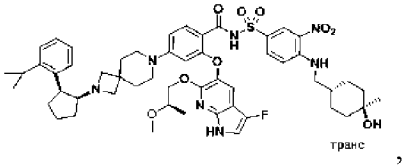
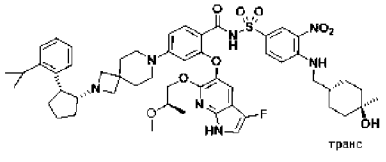
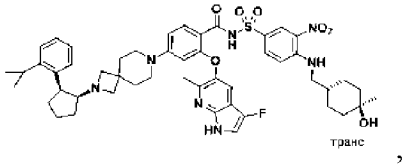
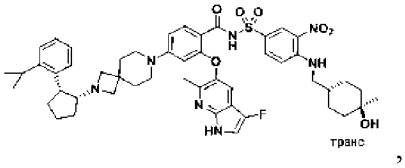
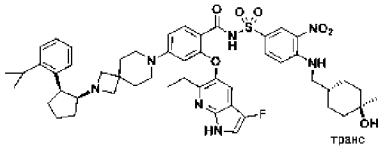
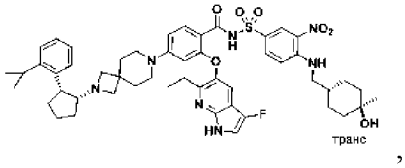
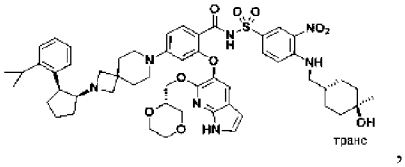
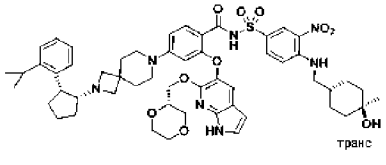
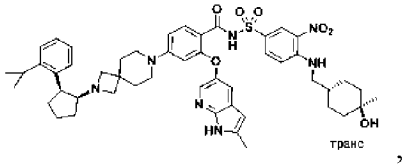
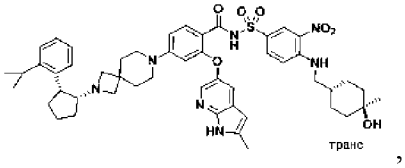
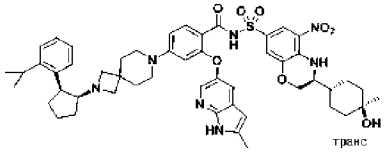
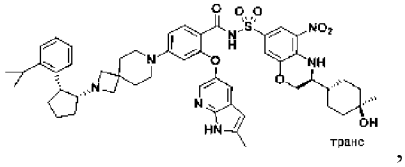
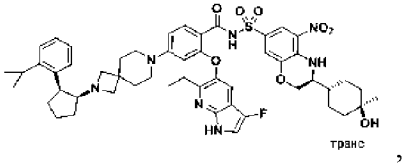
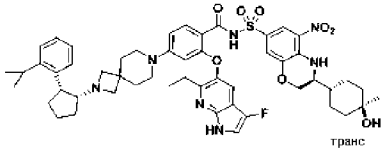
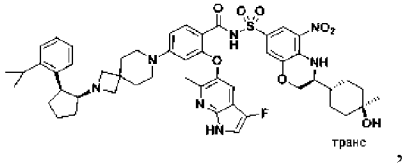
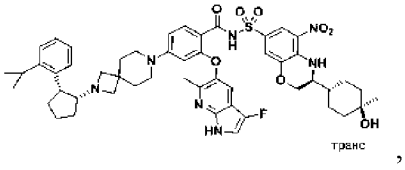
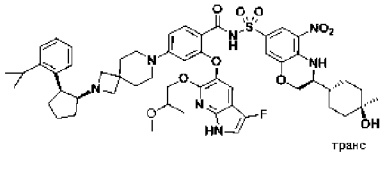
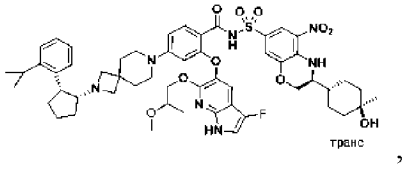
транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

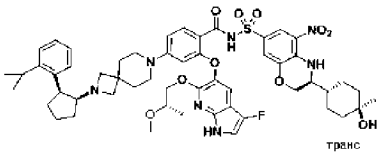
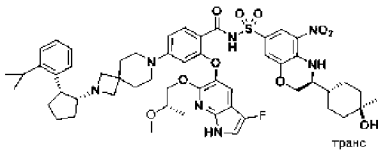
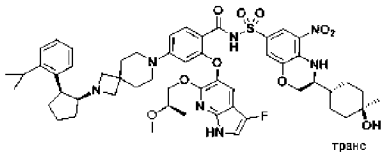
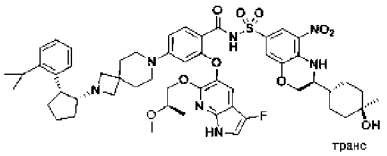
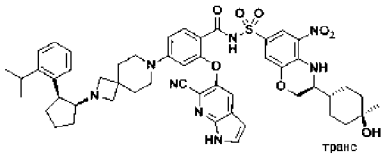
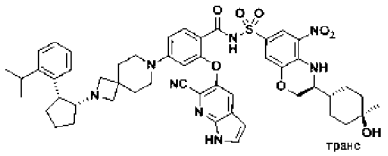
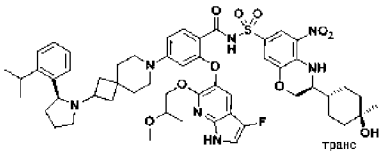
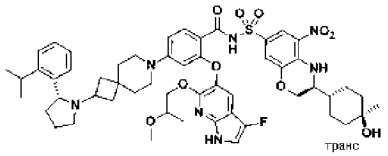
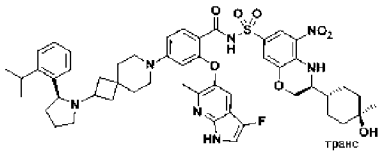
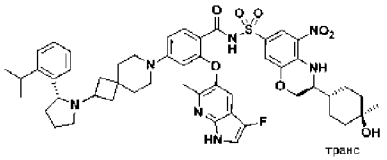
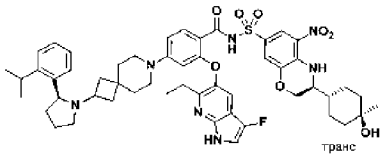
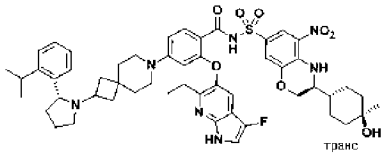
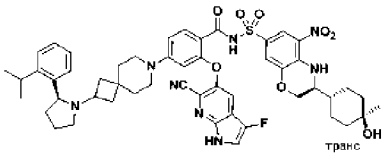
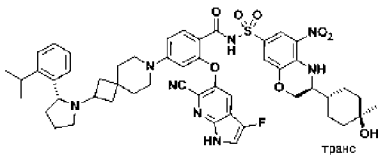
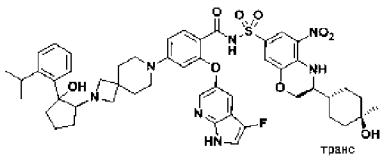
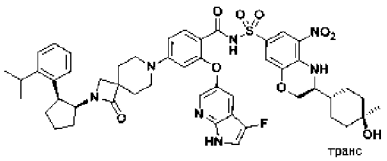
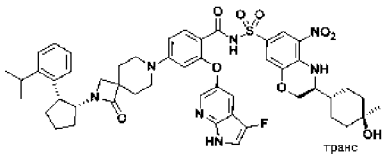
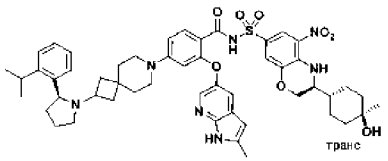
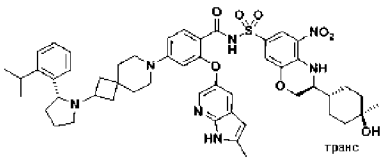
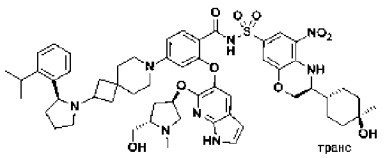
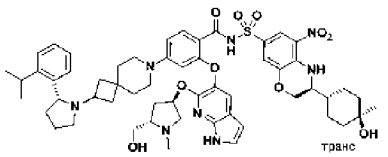
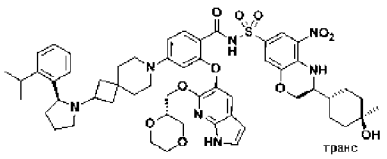
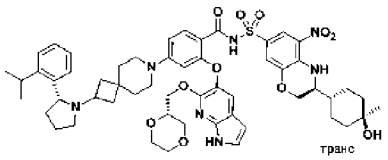
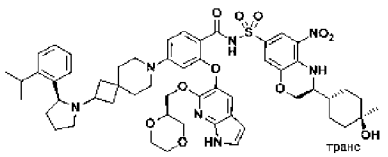
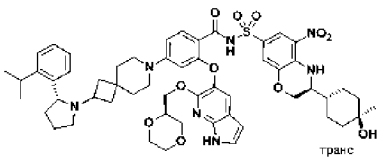
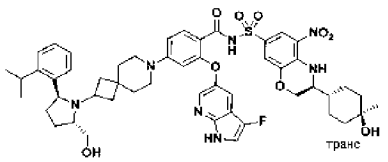
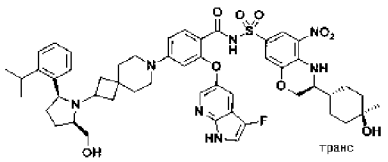
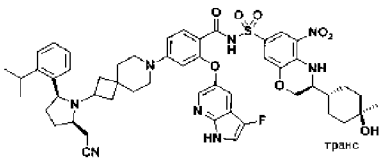
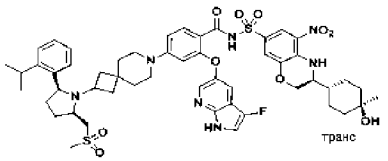
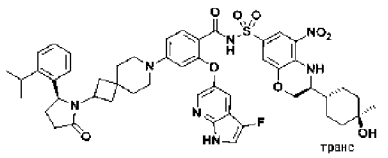
транс
,


транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,


транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

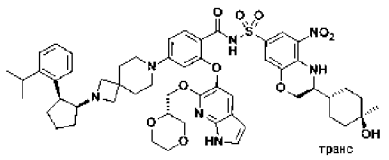
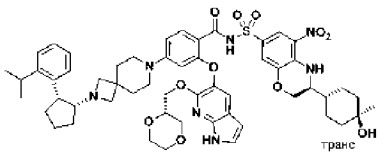
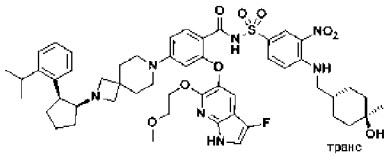
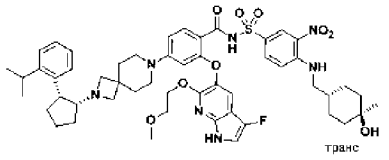
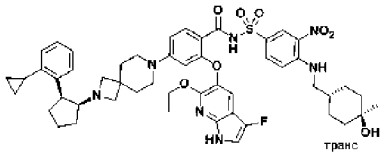
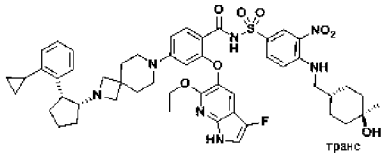
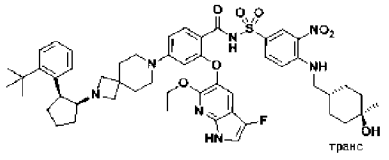
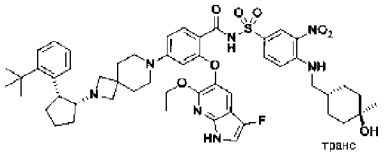
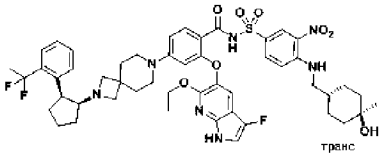
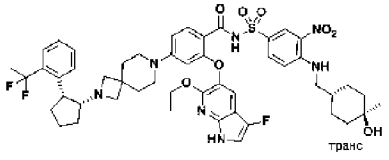
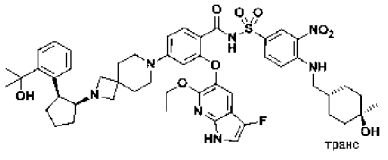
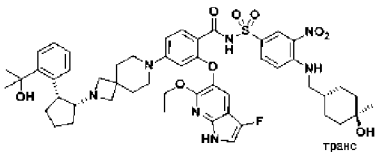
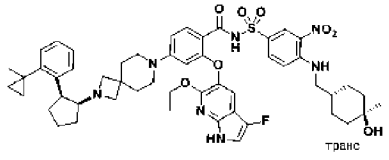
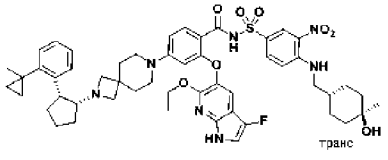
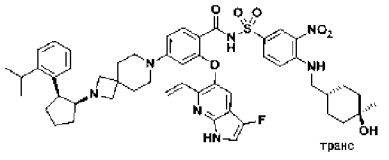
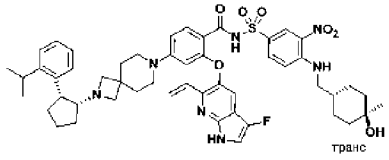
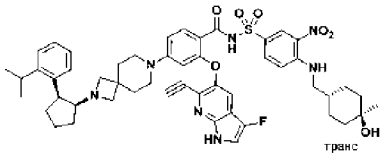
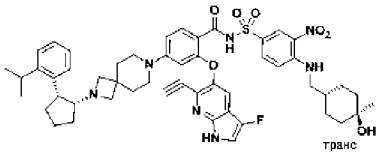
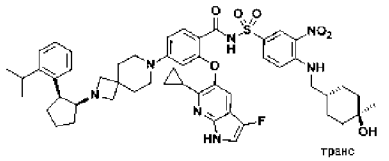
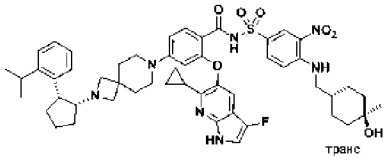
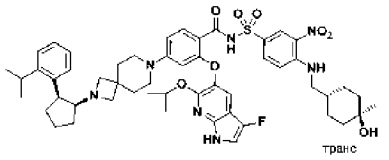
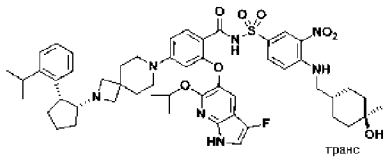
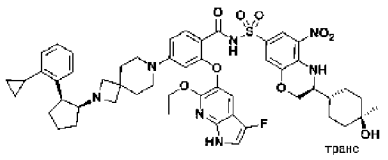
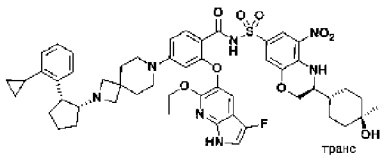
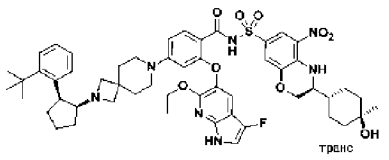
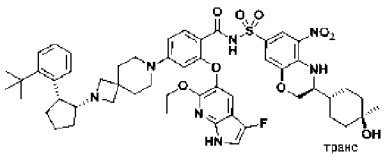
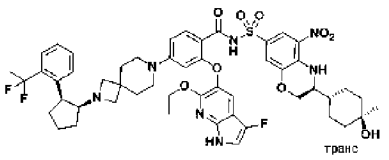
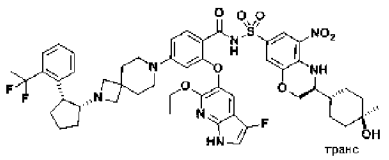
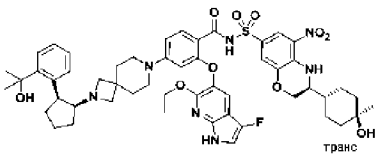
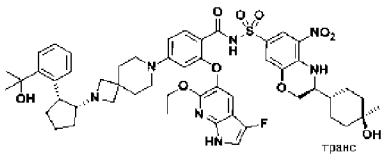
транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,


транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

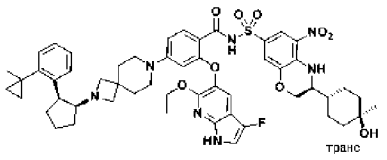
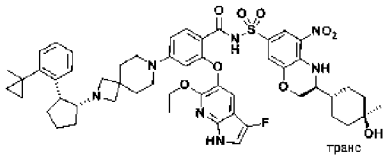
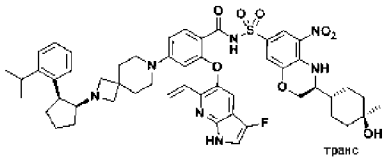
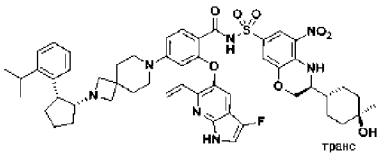
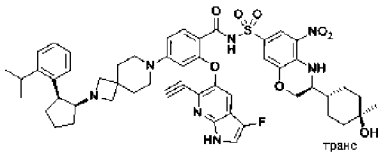
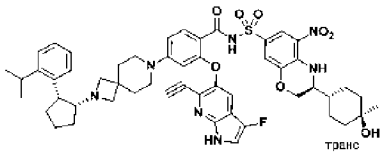
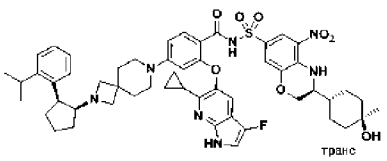
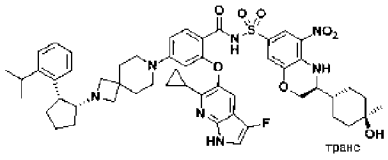
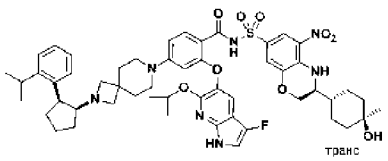
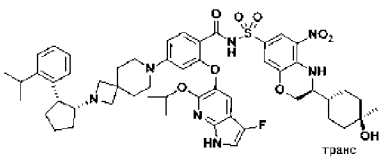
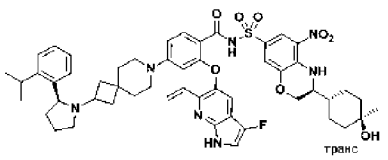
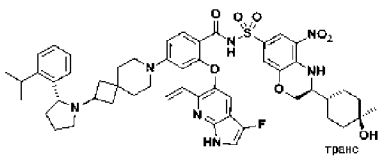
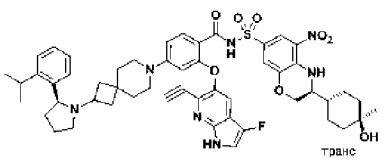
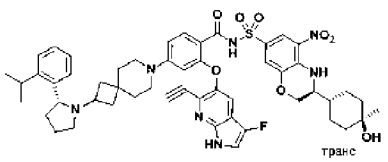
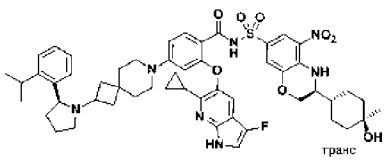
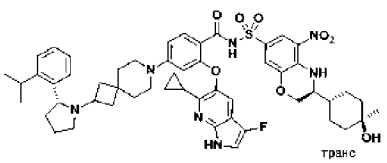
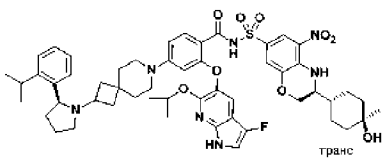
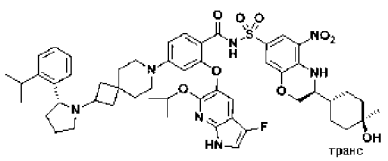
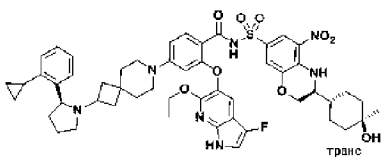
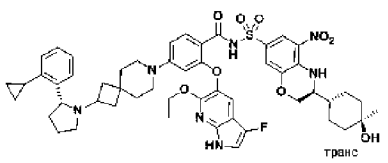
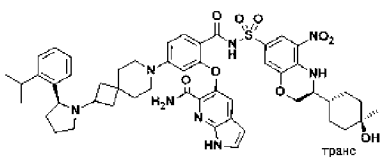
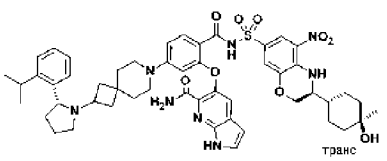
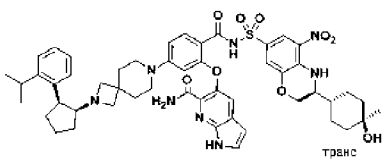
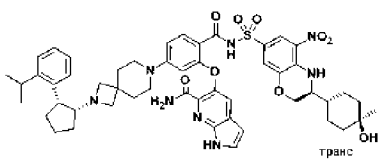
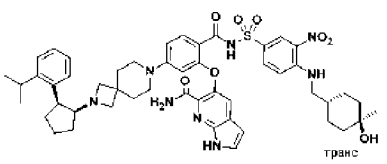
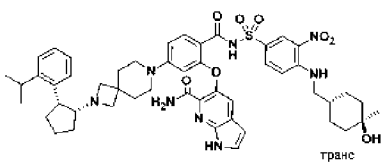
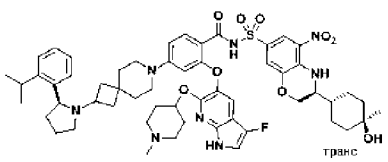
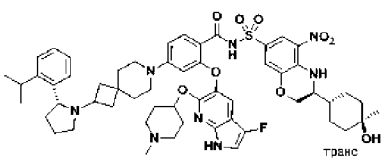
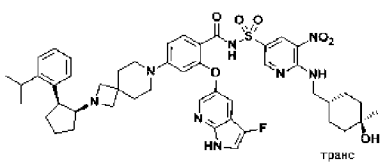
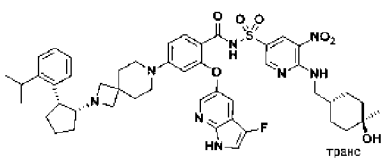
транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

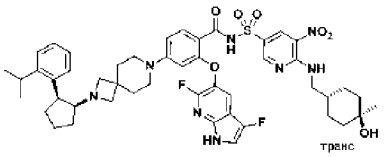
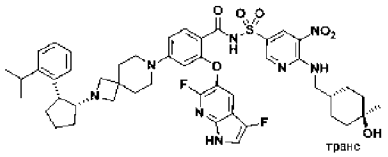
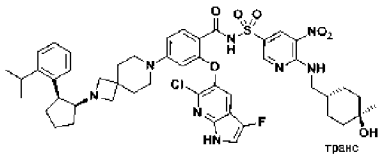
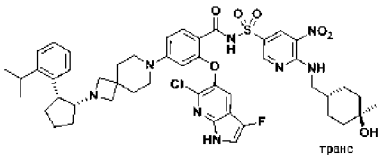
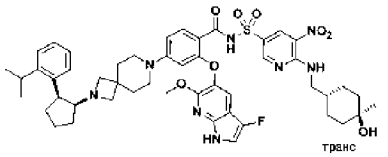
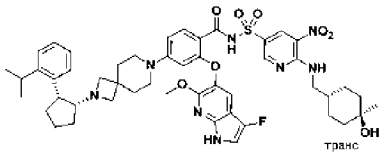
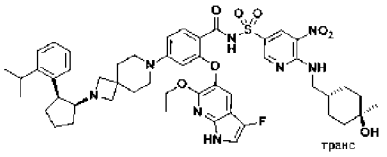
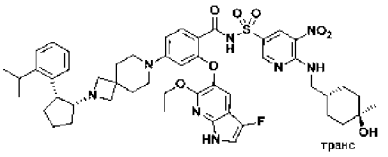
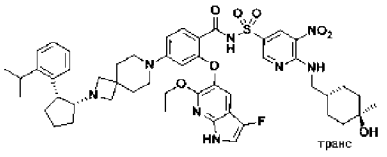
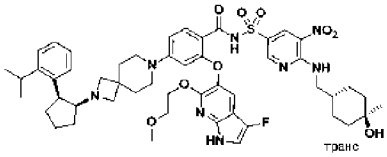
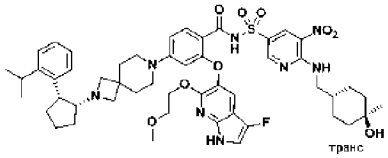
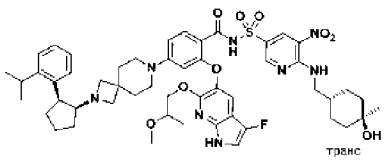
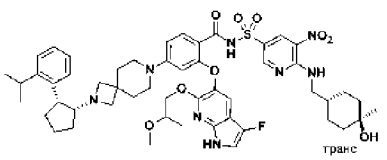
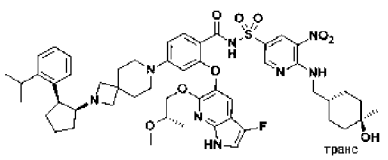
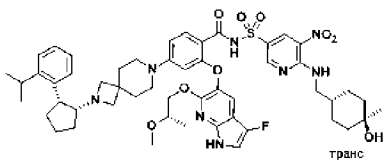
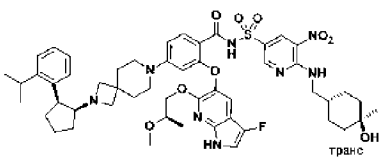
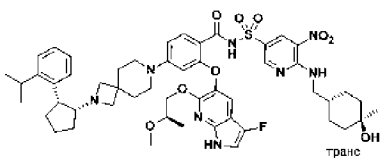
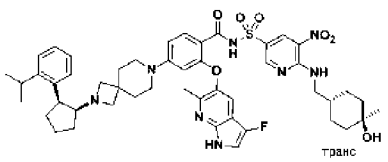
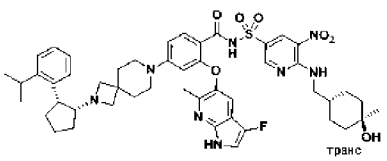
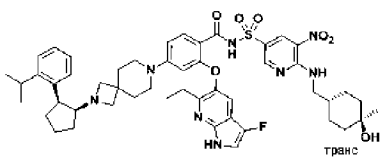
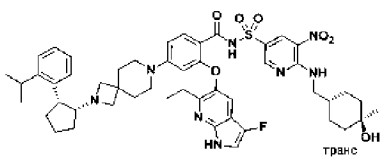
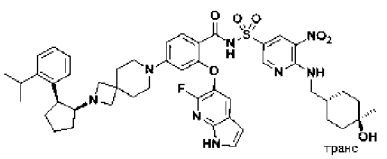
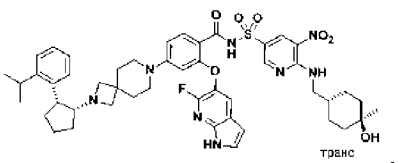
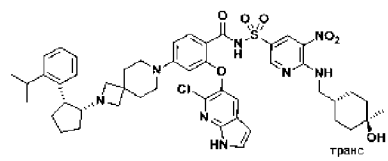
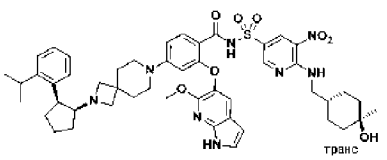
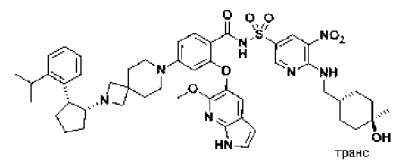
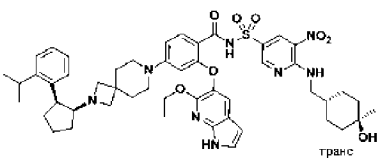
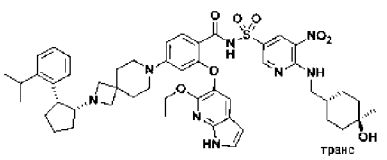
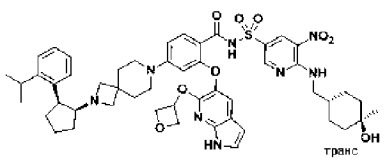
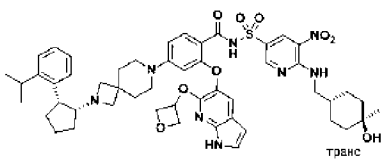
транс
,


транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

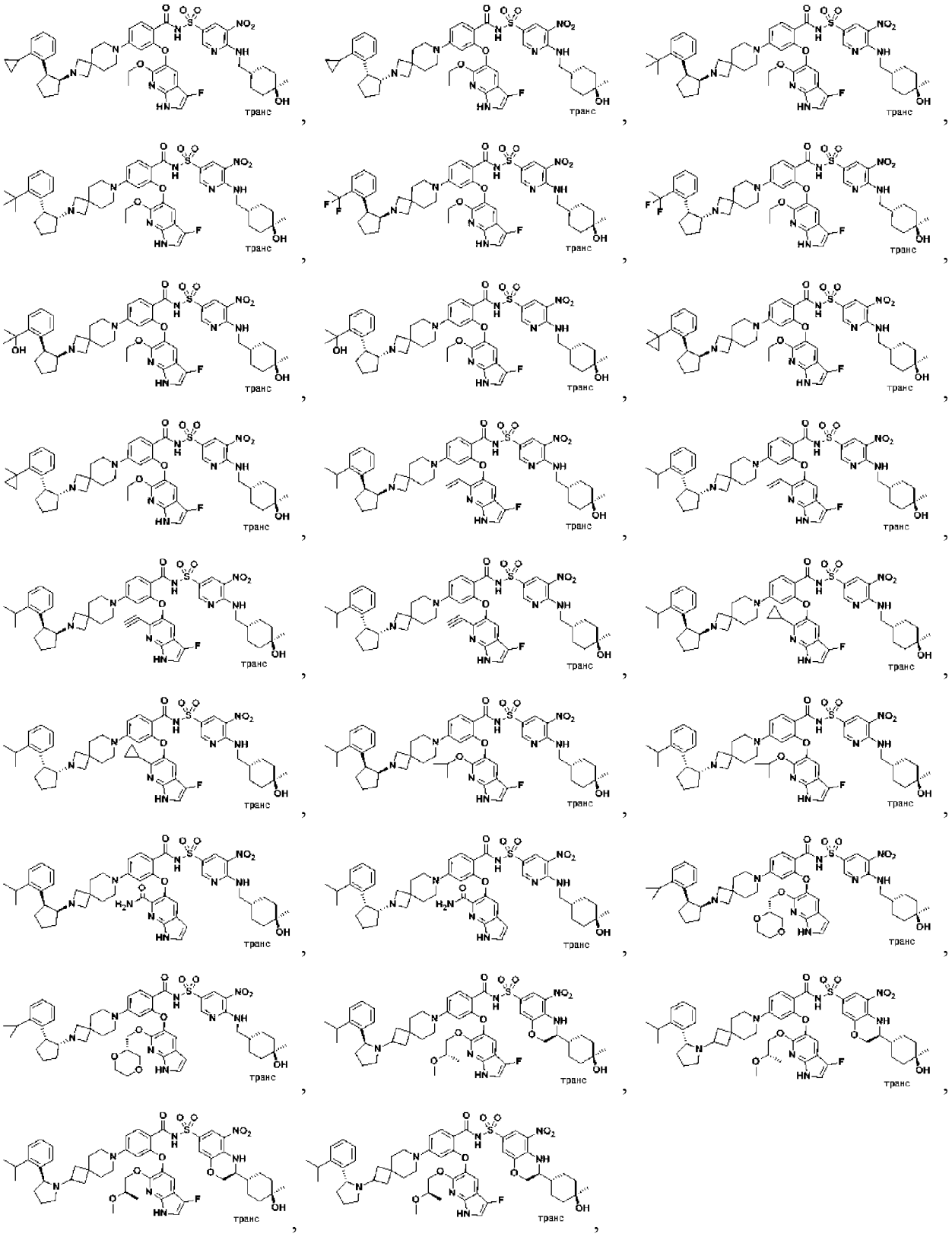
транс
,


транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

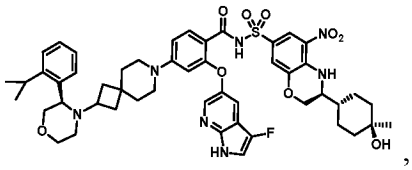
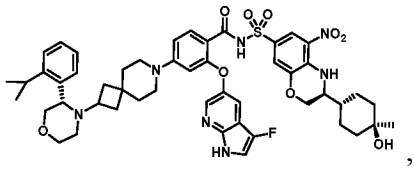
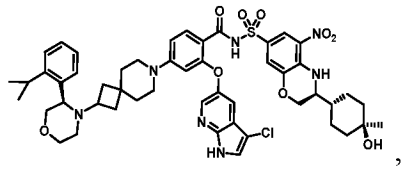
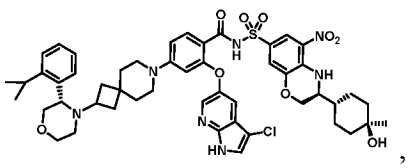
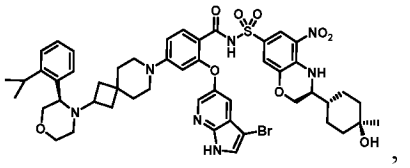
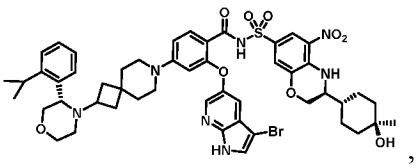
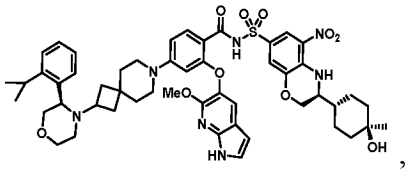
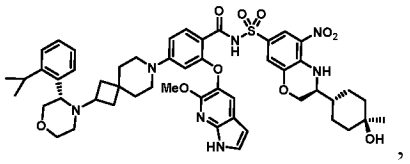
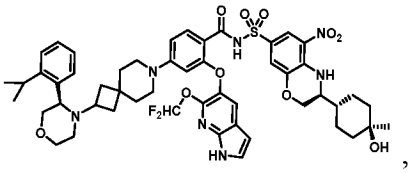
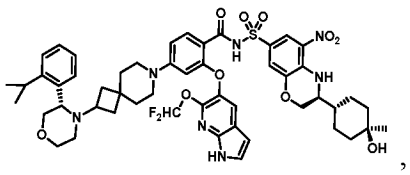
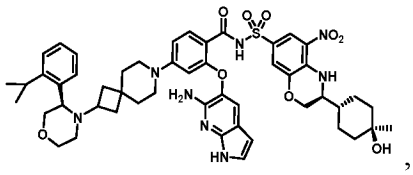
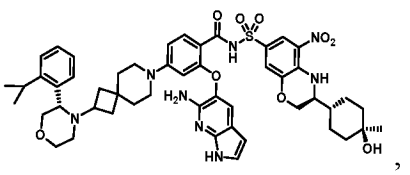
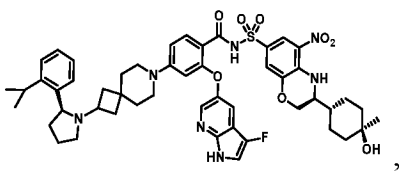
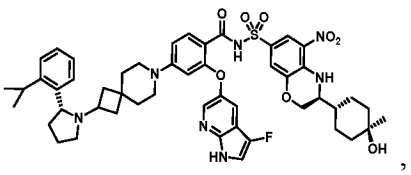
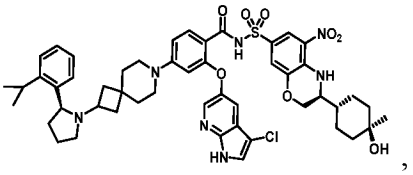
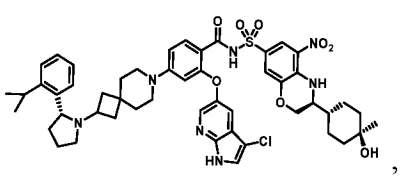
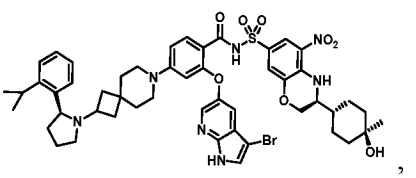
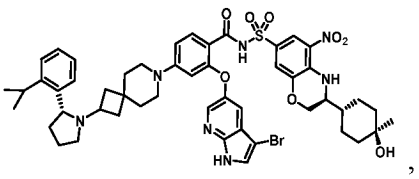
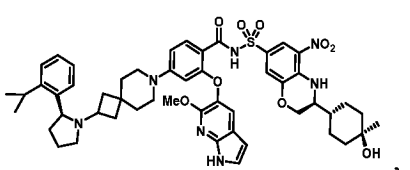
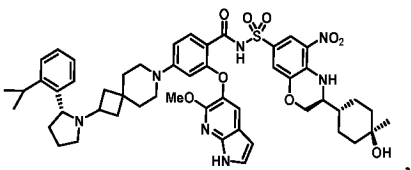
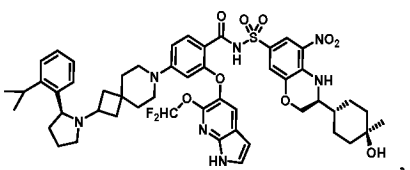
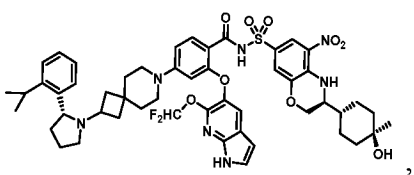
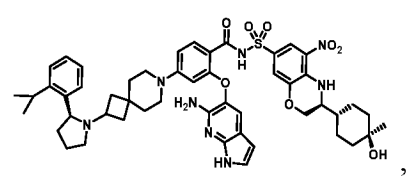
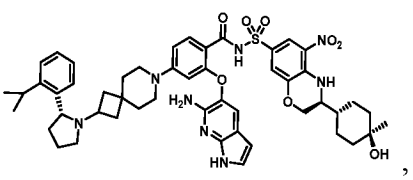
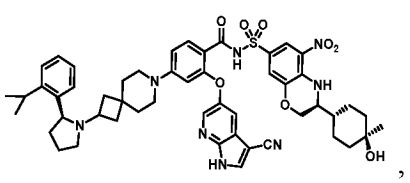
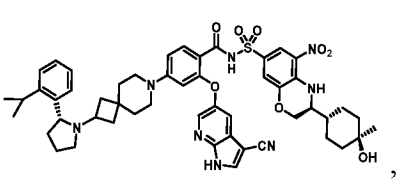
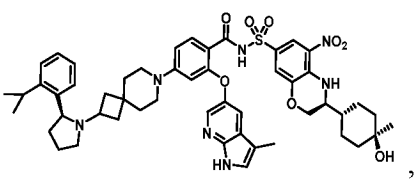
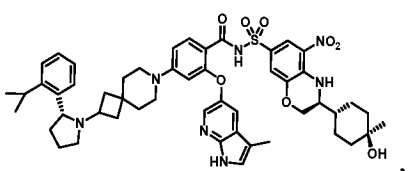
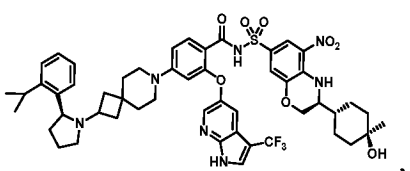
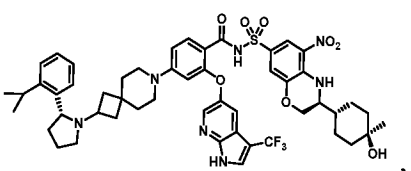
транс
,

транс
,



и его фармацевтически приемлемым солям.

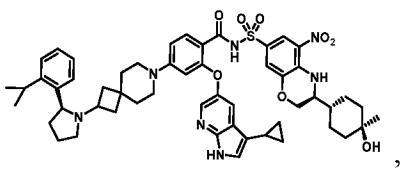
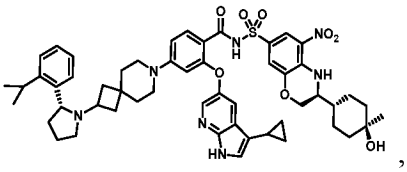
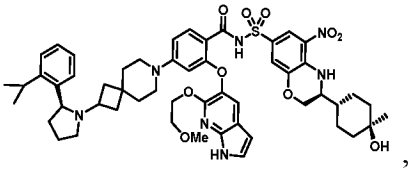
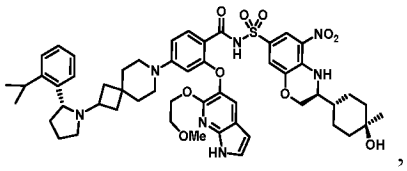
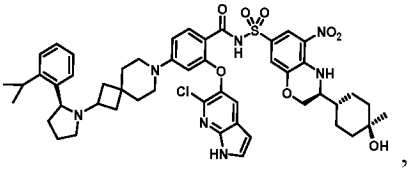
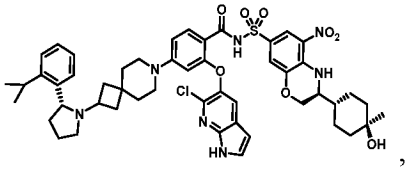
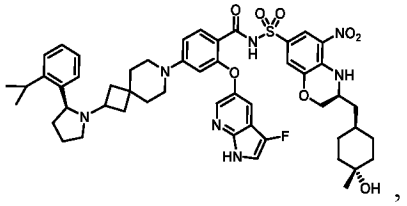
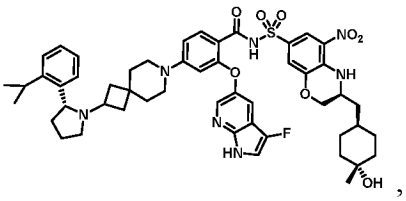
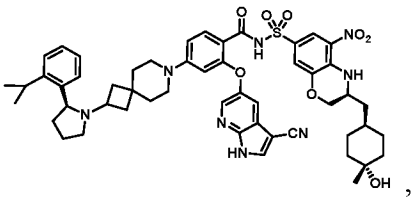
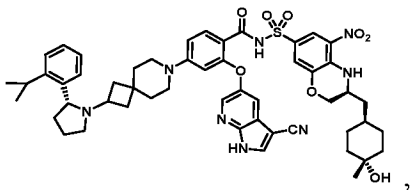
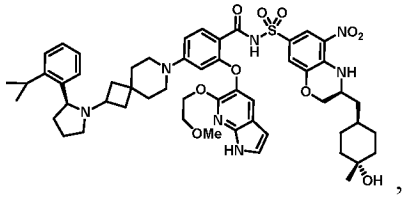
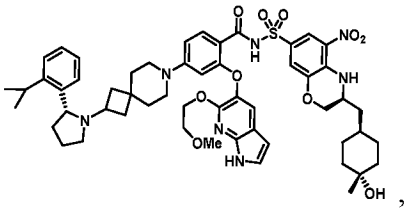
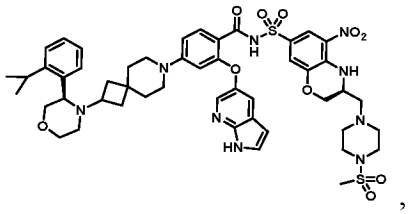
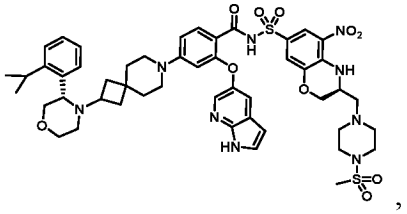
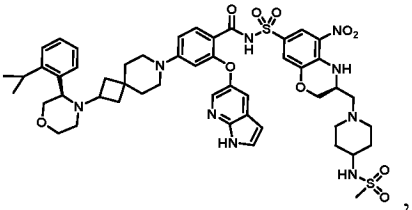
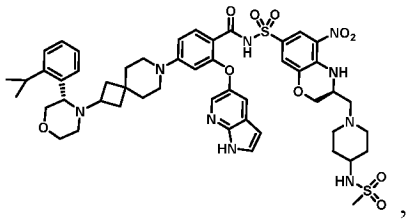
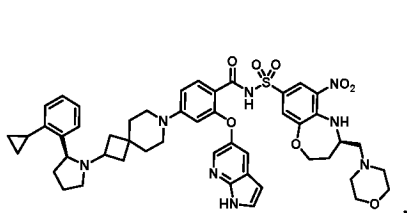
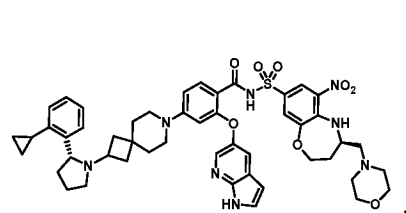
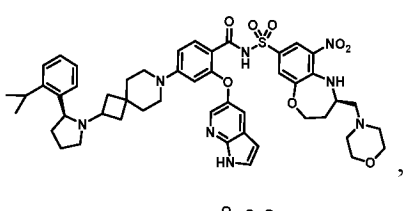
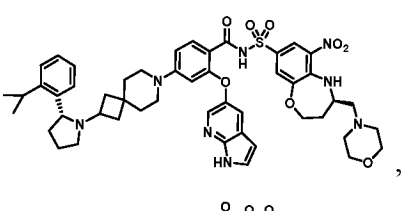
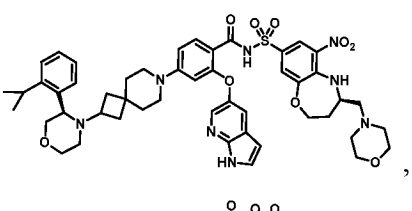
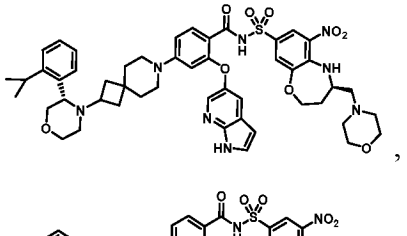
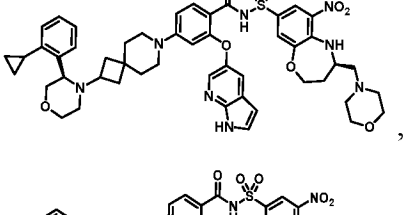
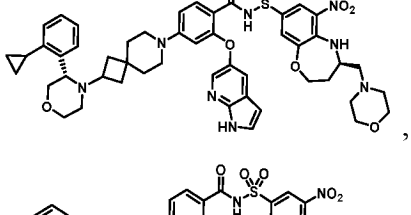
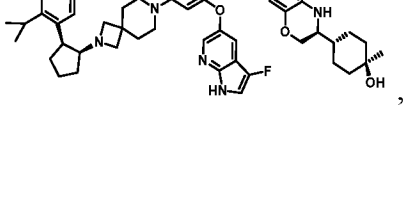
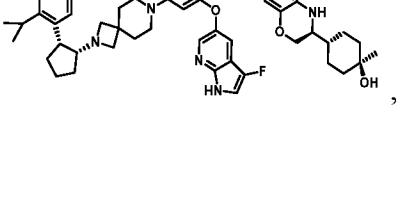
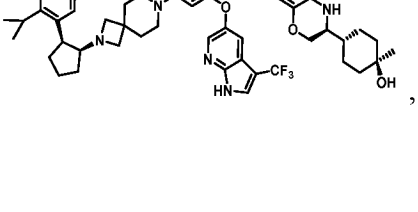
[158] Согласно другому варианту осуществления (78), настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

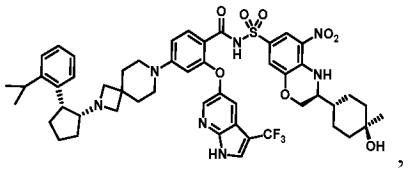
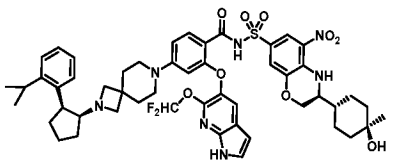
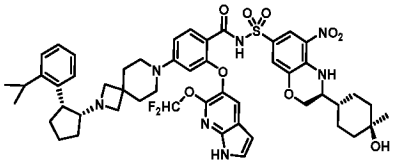
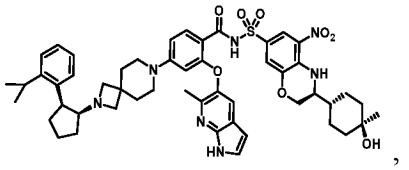
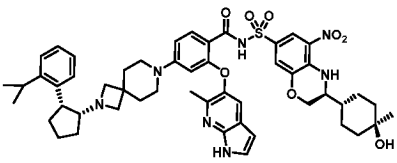
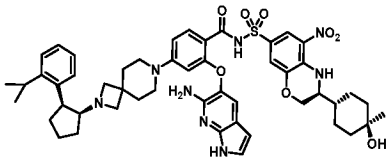
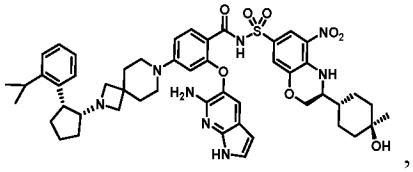
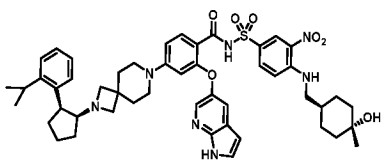
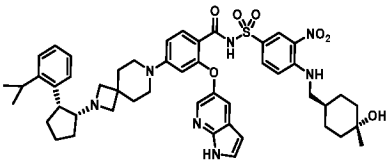
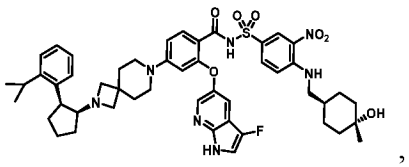
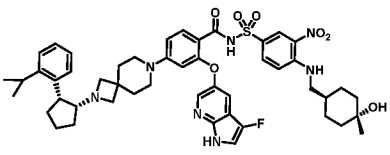
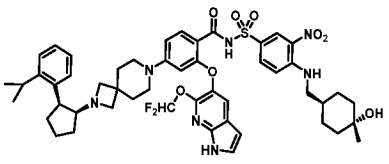
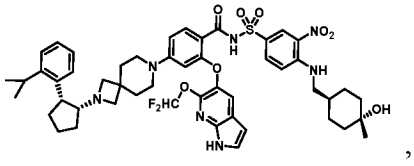
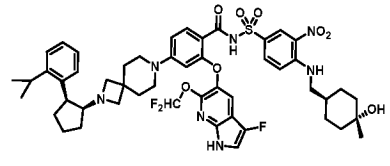
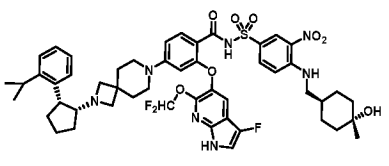
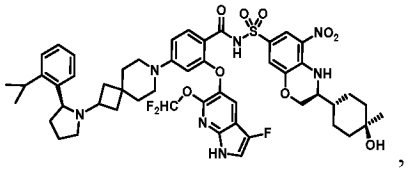
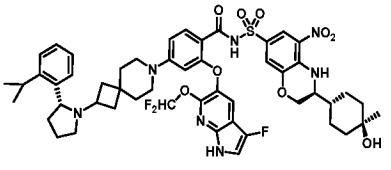
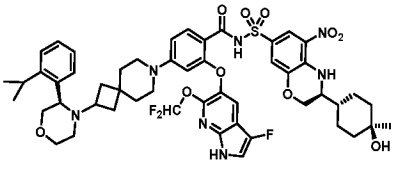
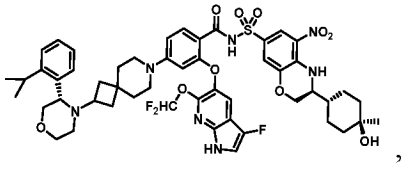
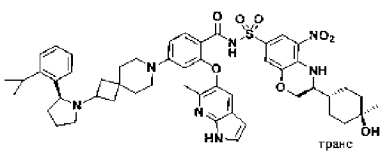
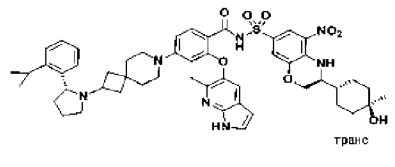
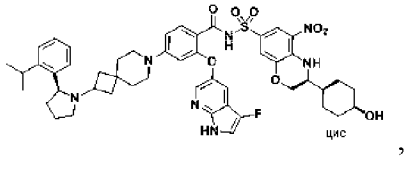
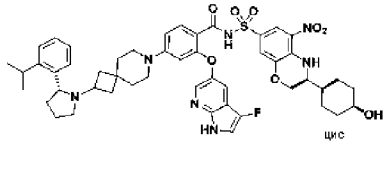
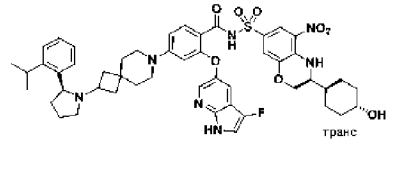
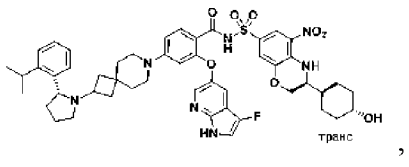
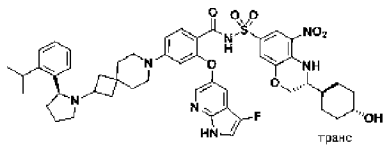
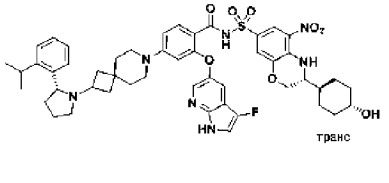
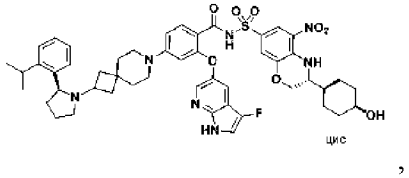
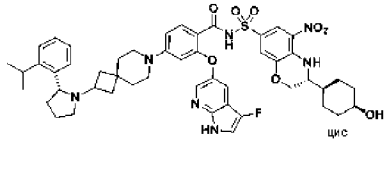
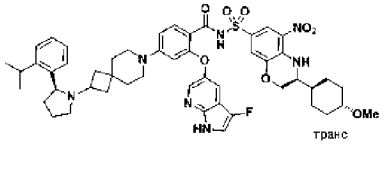
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

транс
,

транс
,

цис
,

цис
,

транс
,

транс
,

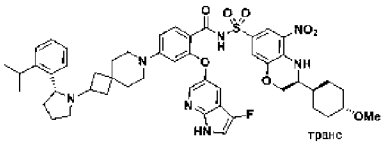
транс
,

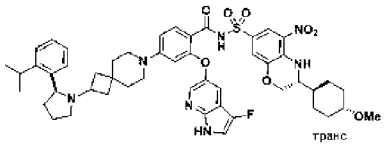
транс
,

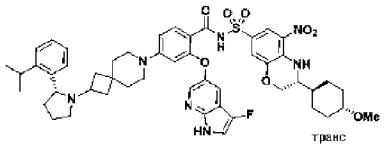
цис
,

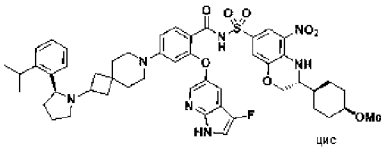
цис
,

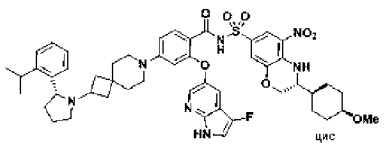
транс
,

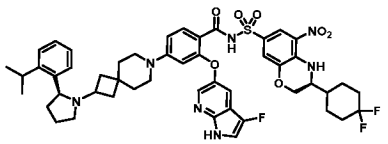

транс ,

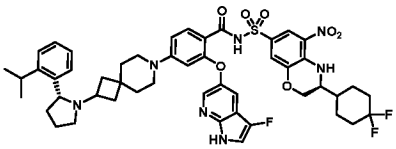

транс ,

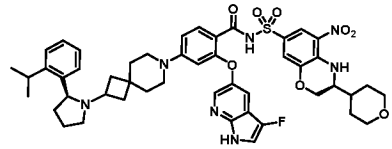

транс ,

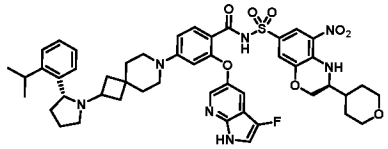

цис ,

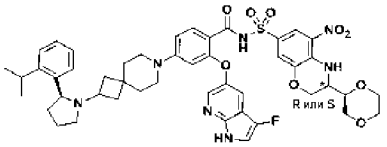

цис ,

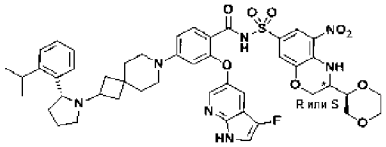

,

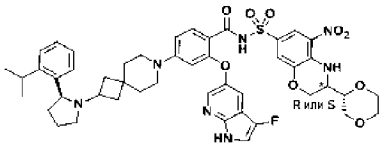

,

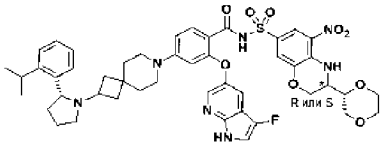

,

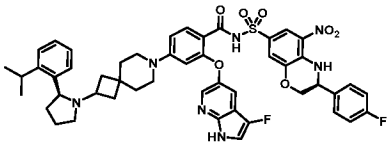

,

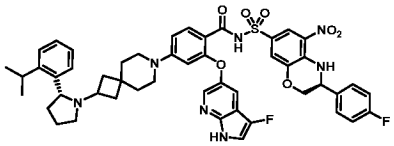

R или S ,

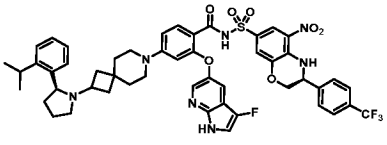

R или S ,

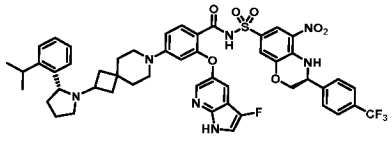

R или S ,

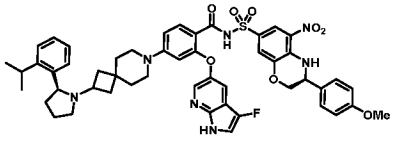

R или S ,

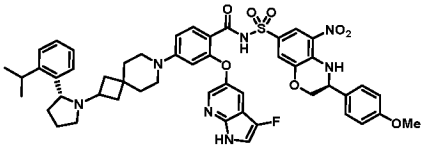

,

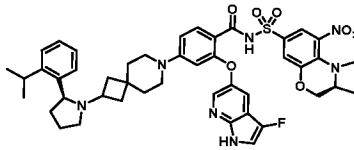

,

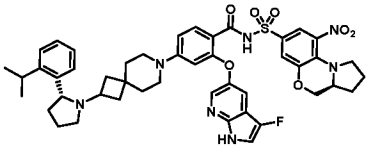

,

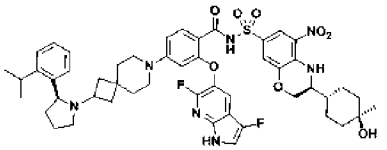

,

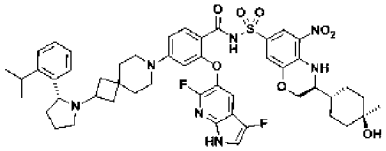

OMe ,

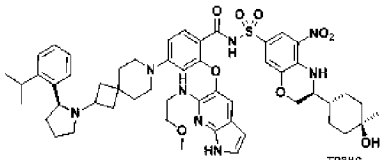

OMe ,

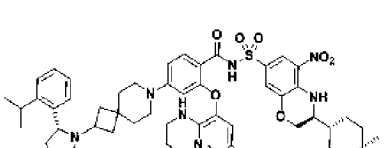

,

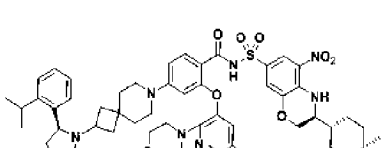

,

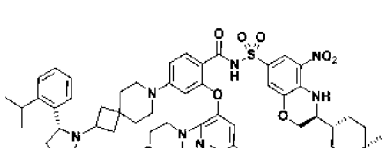

транс ,

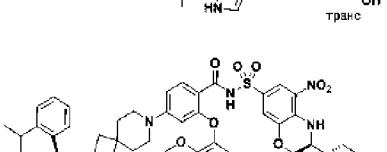

транс ,

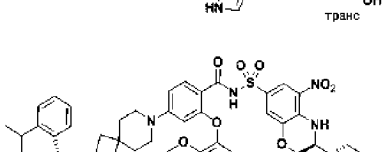

транс ,

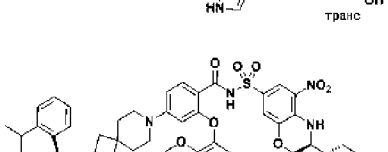

транс ,

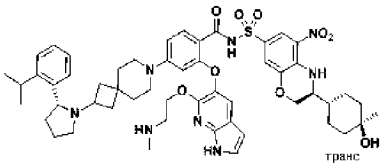
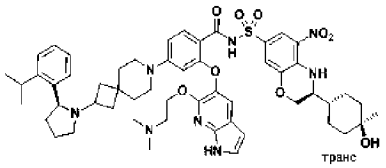
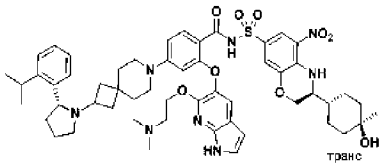
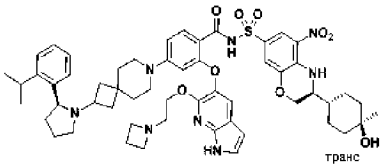
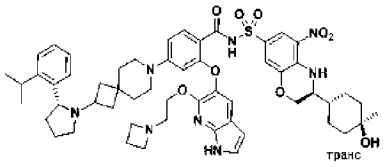
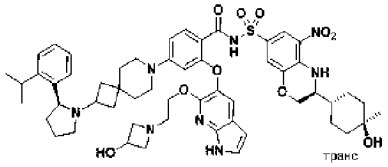
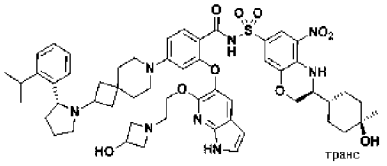
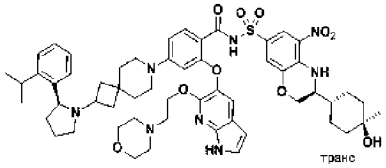
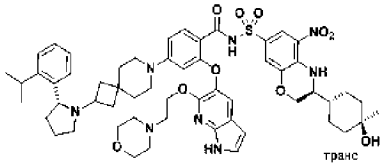
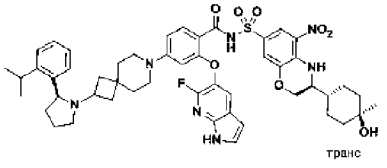
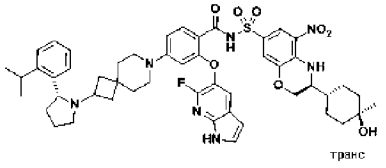
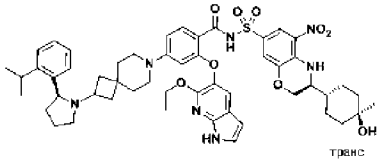
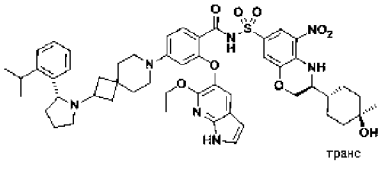
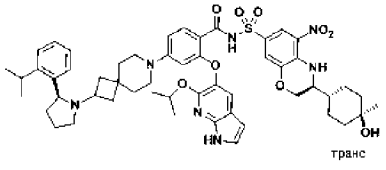
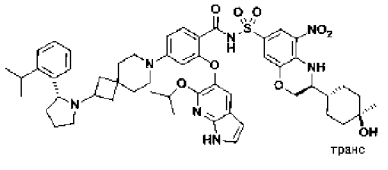
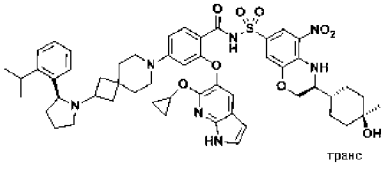
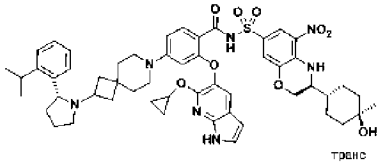
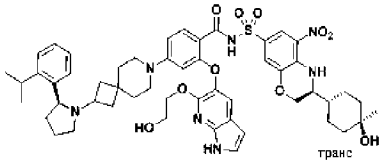
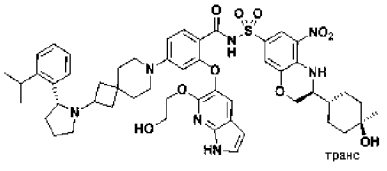
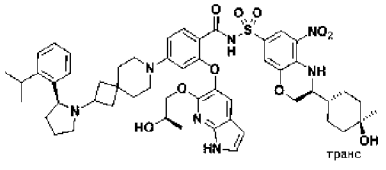
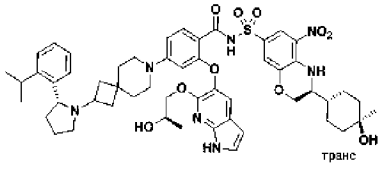
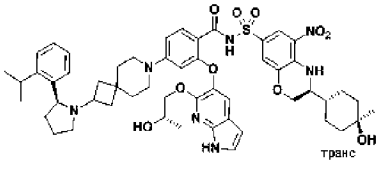
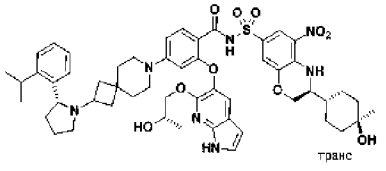
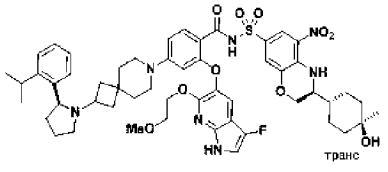
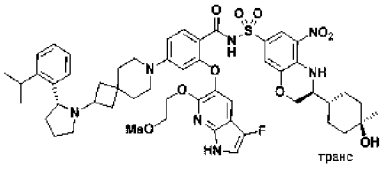
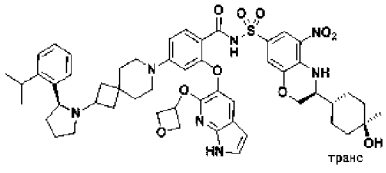
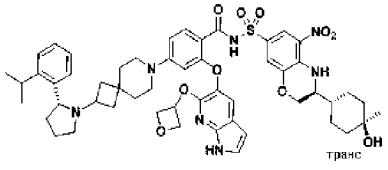
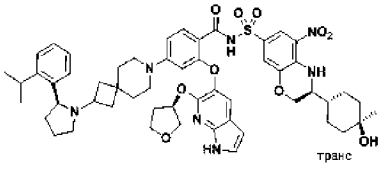
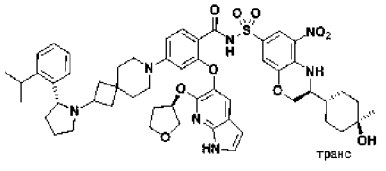
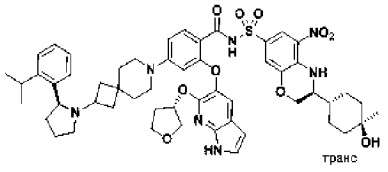

транс ,


транс ,


транс ,


транс ,

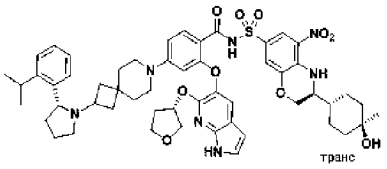
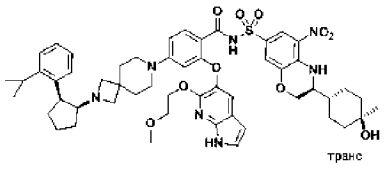
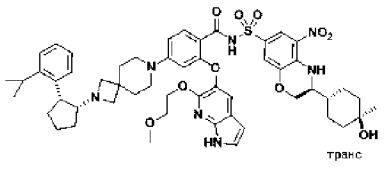
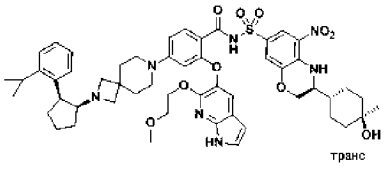
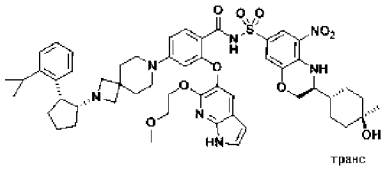
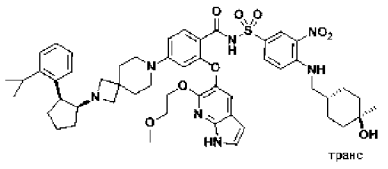
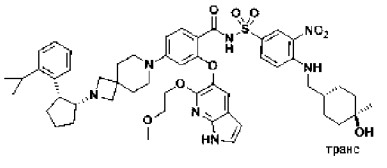
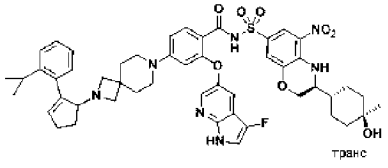
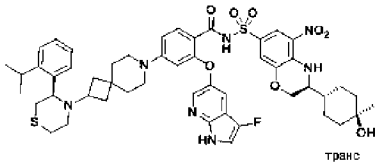
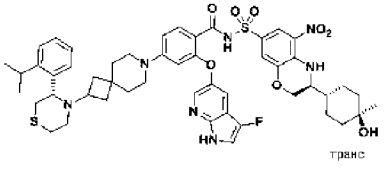
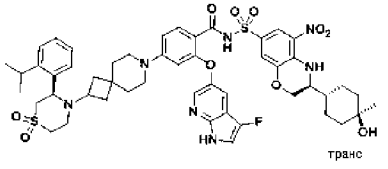
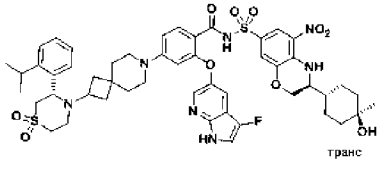
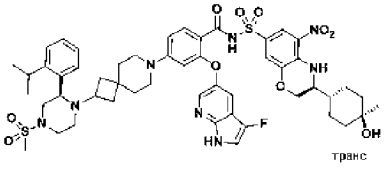
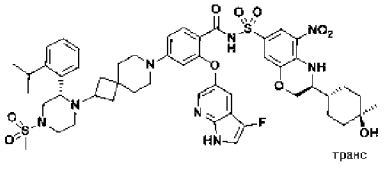
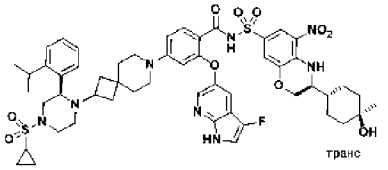
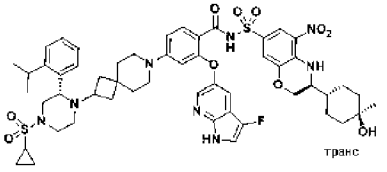
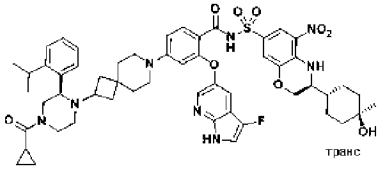
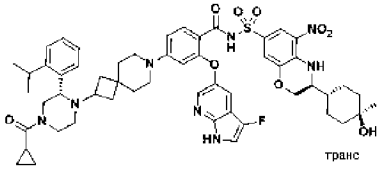
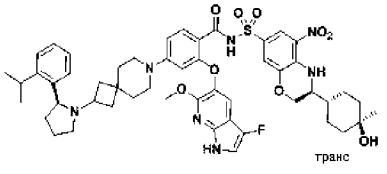
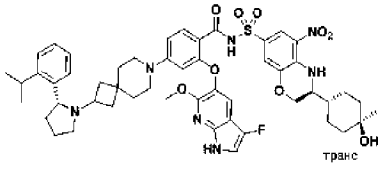
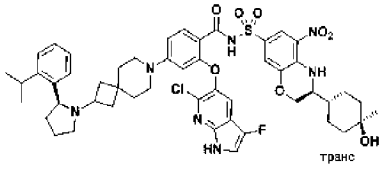
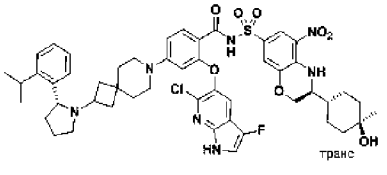
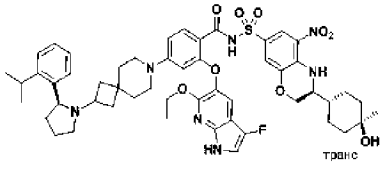
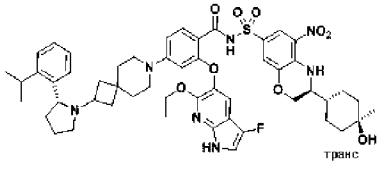
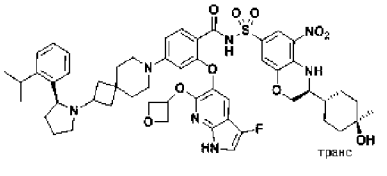
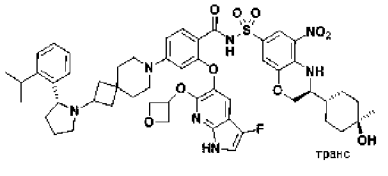
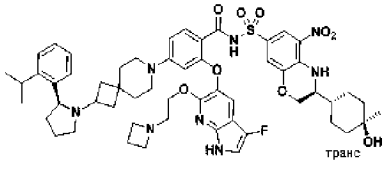
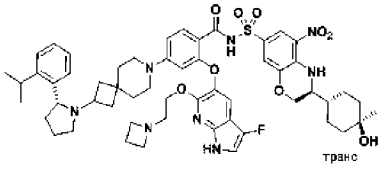
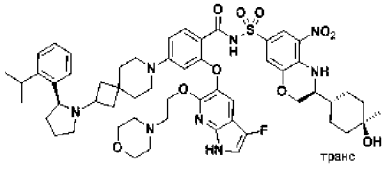
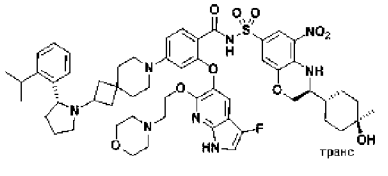

транс ,


транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

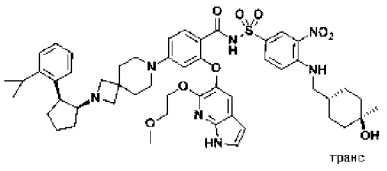
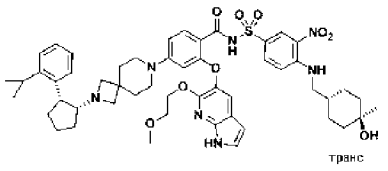
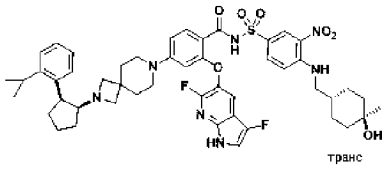
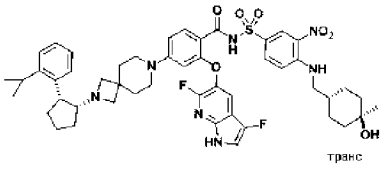
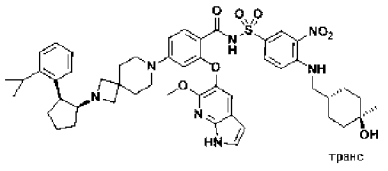
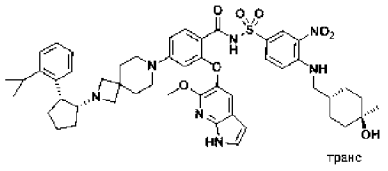
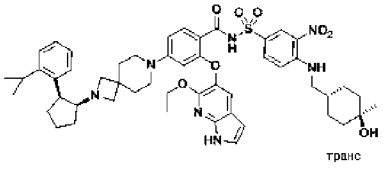
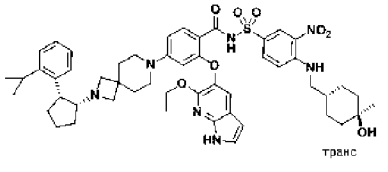
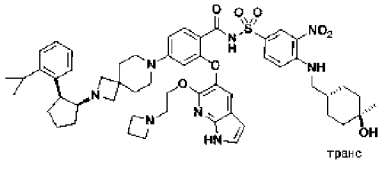
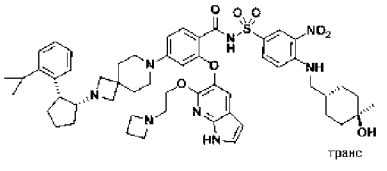
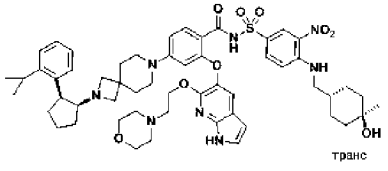
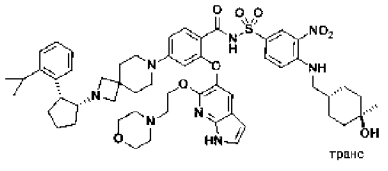
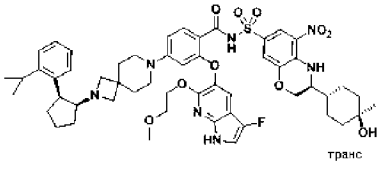
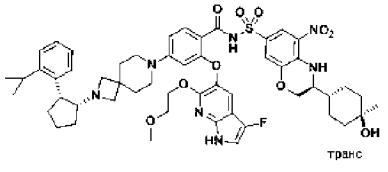
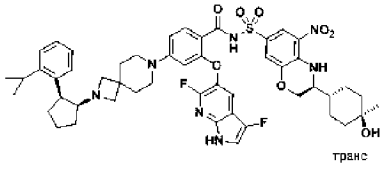
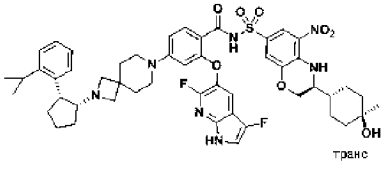
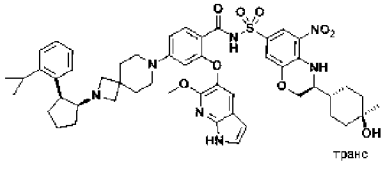
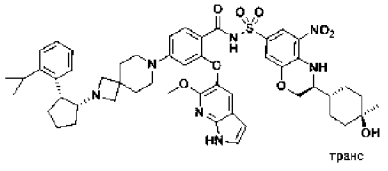
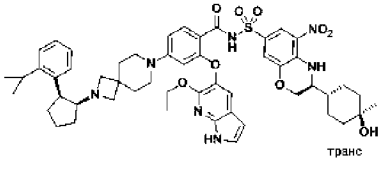
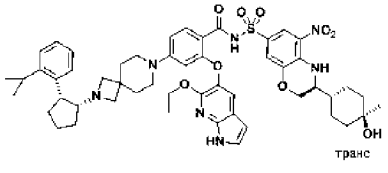
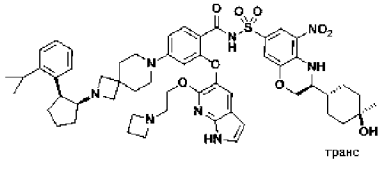
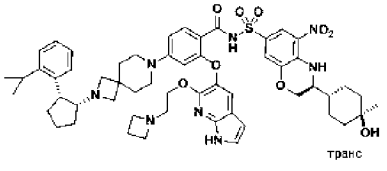
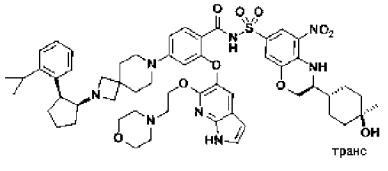
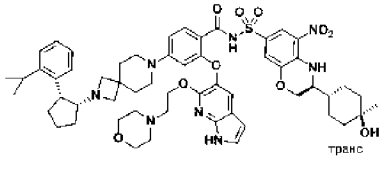
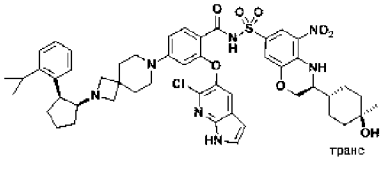
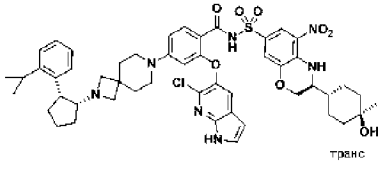
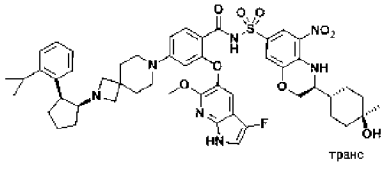
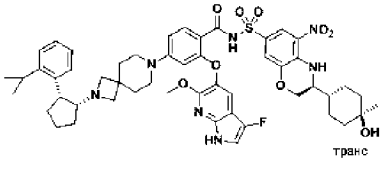
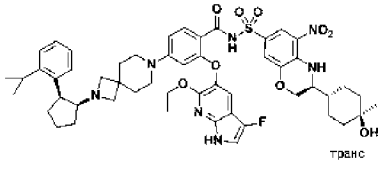
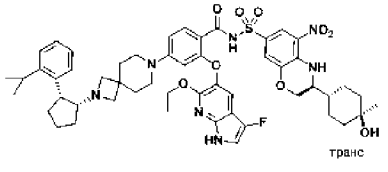
транс ,

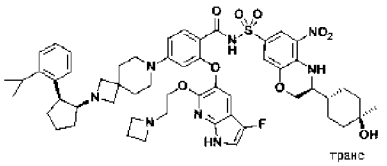
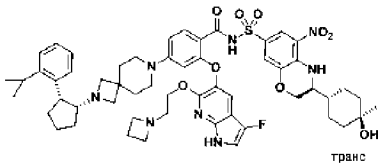
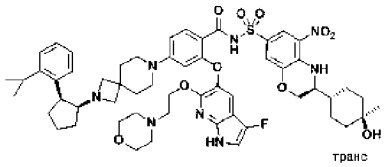
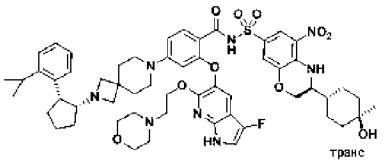
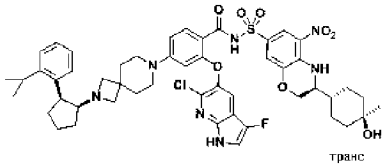
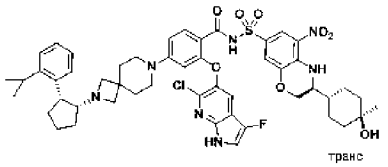
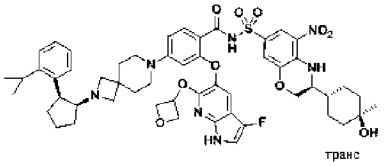
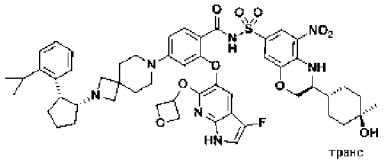
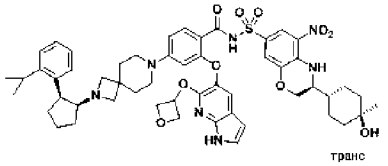
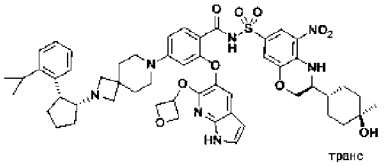
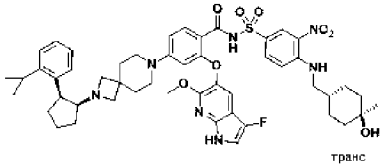
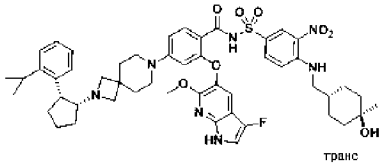
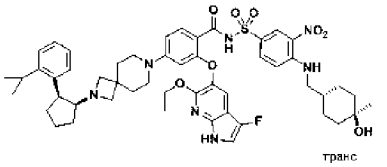
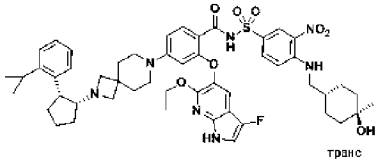
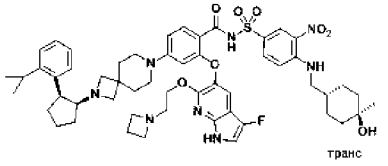
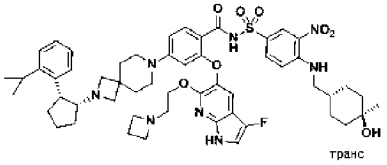
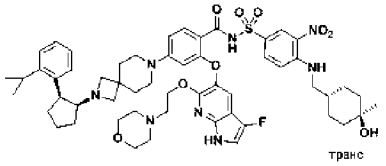
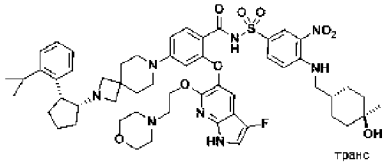
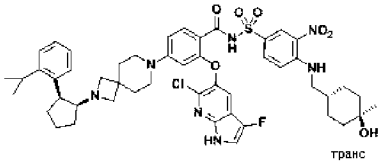
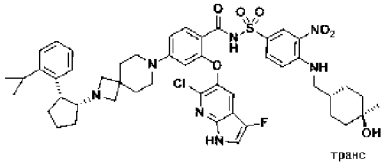
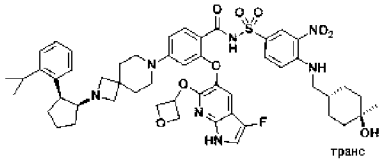
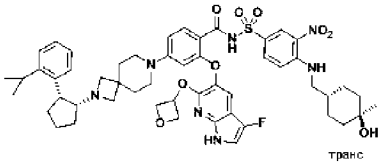
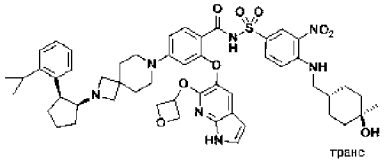
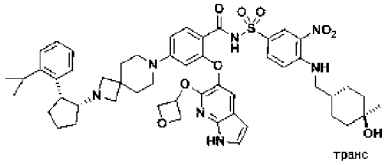
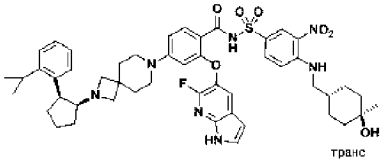
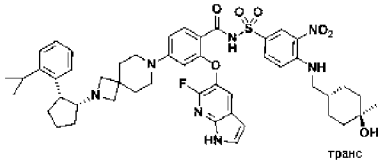
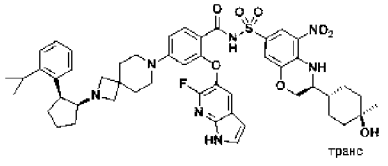
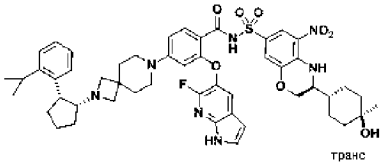
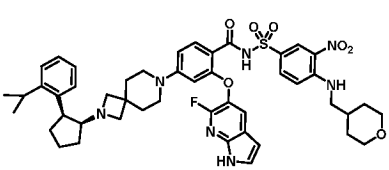
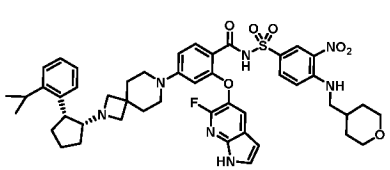

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

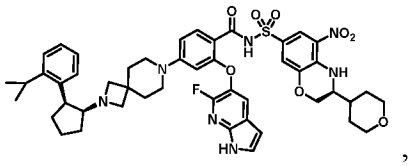
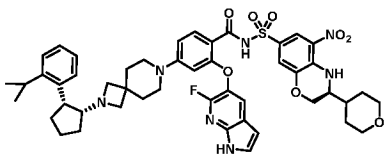
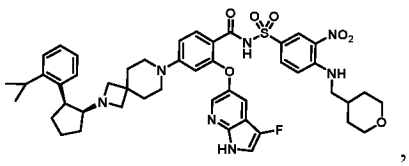
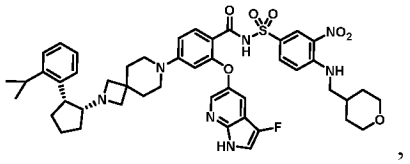
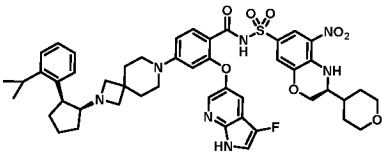
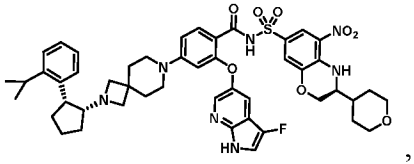
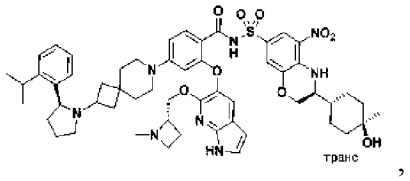
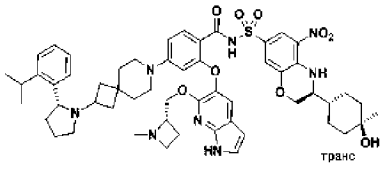
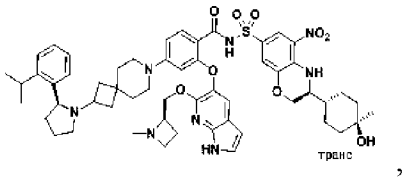
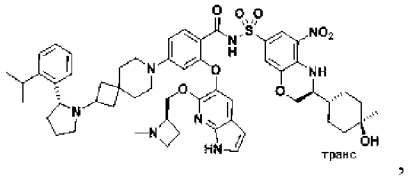
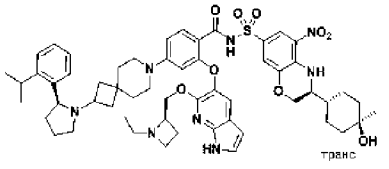
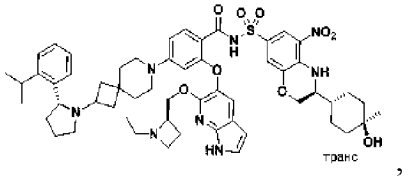
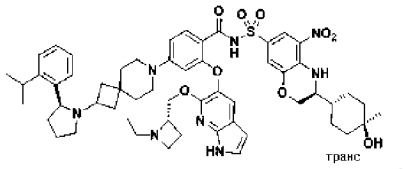
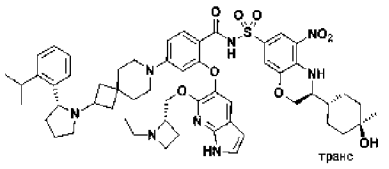
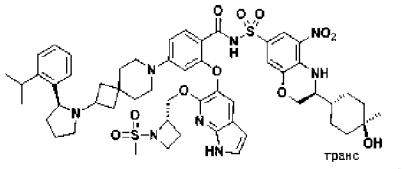
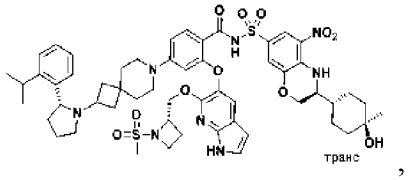
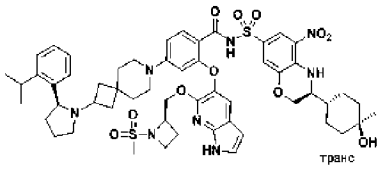
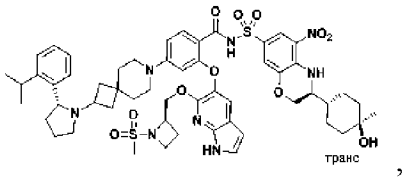
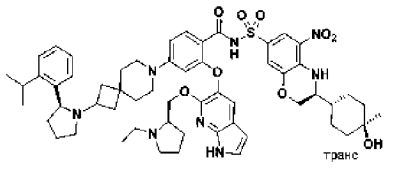
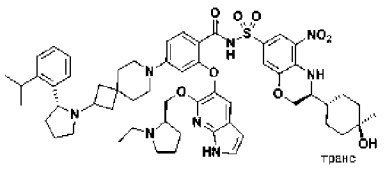
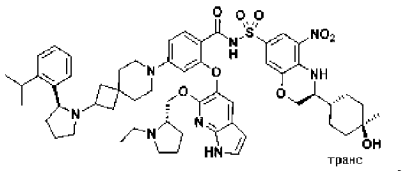
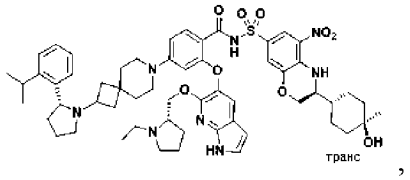
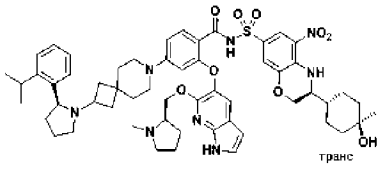
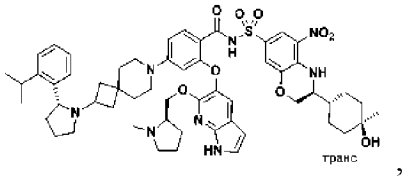
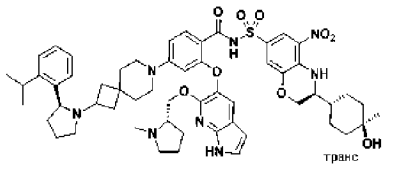
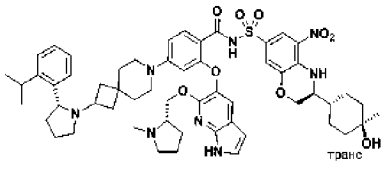
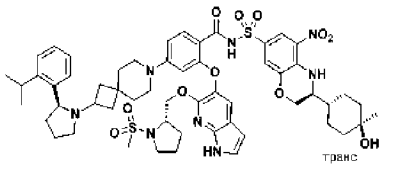
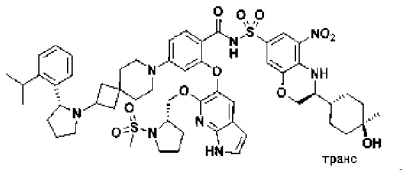
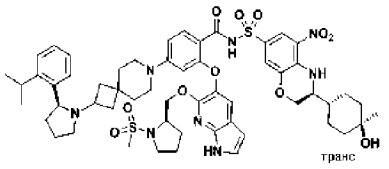
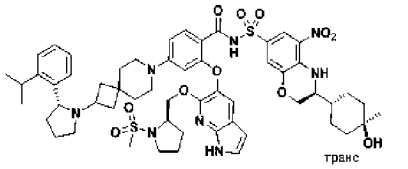
транс
,

транс
,

транс
,


транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

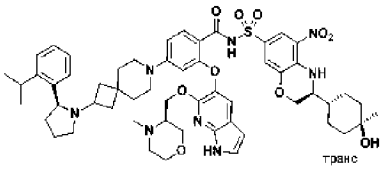
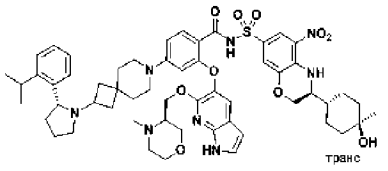
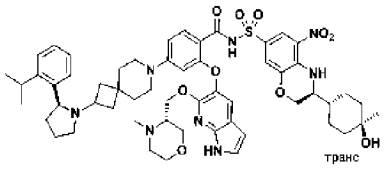
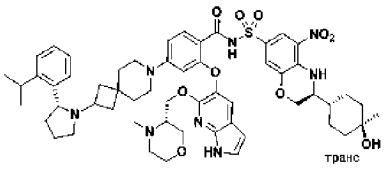
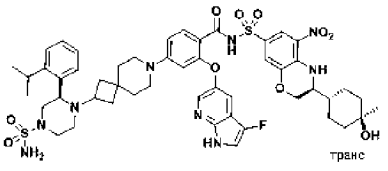
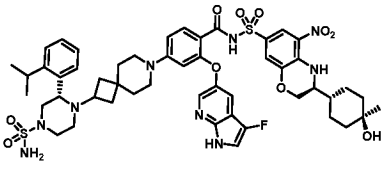
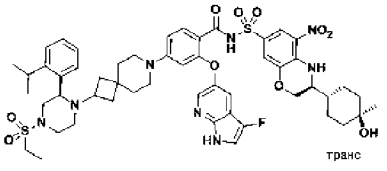
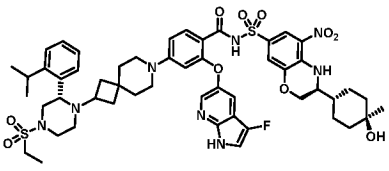
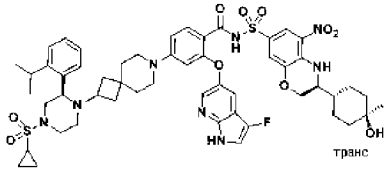
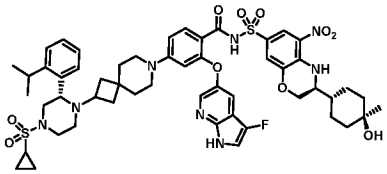
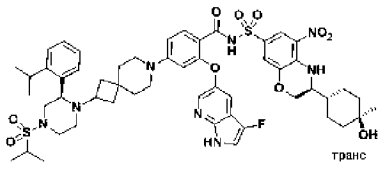
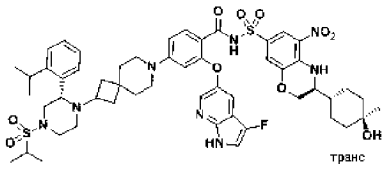
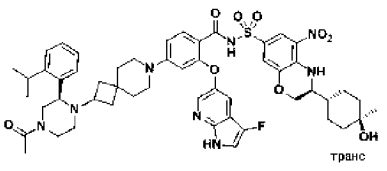
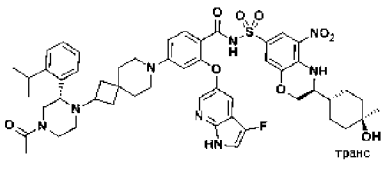
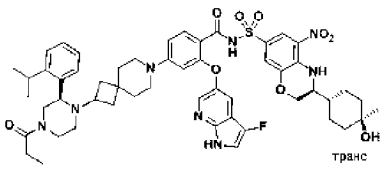
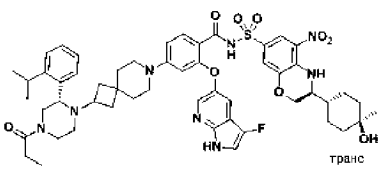
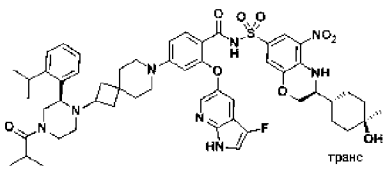
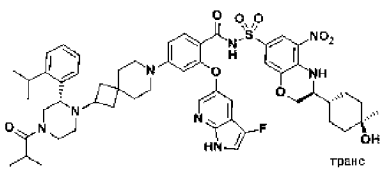
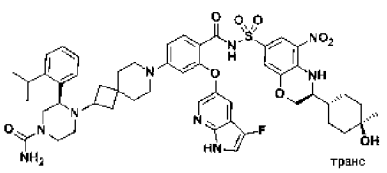
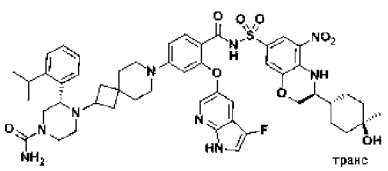
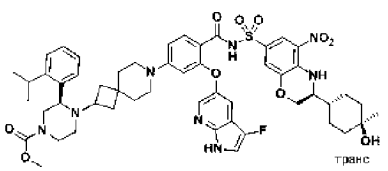
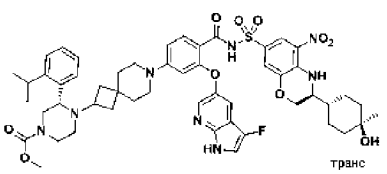
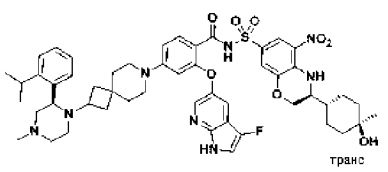
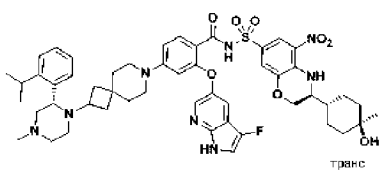
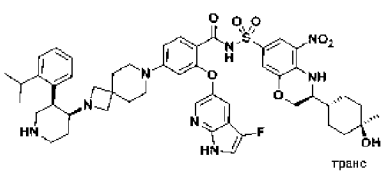
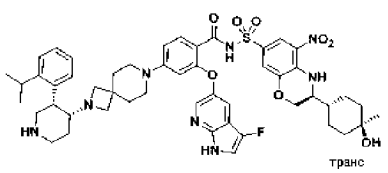
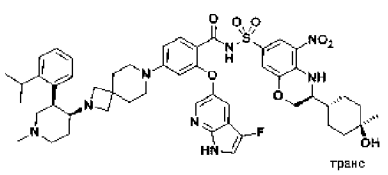
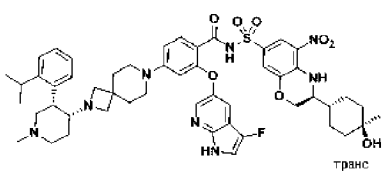
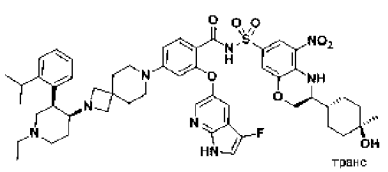
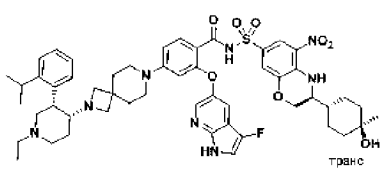

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

,

,


,

,

,

,

,

,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

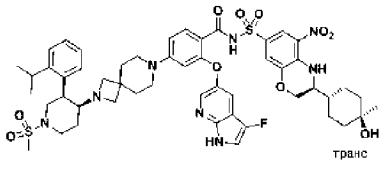
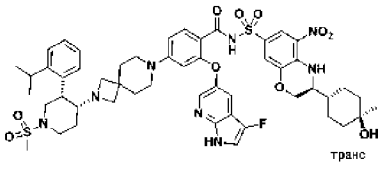
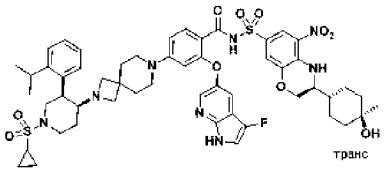
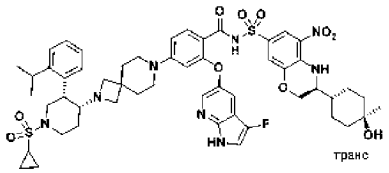
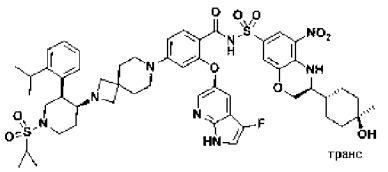
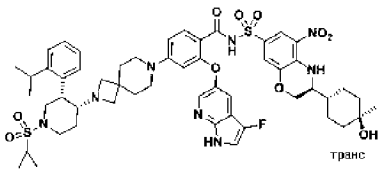
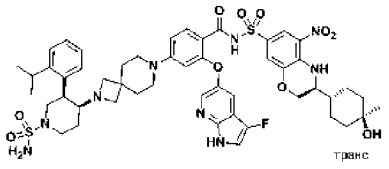
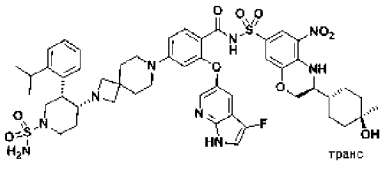
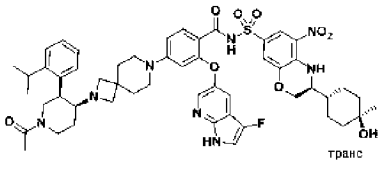
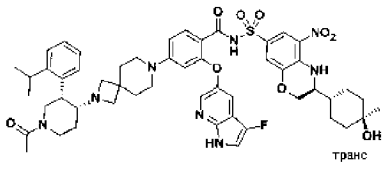
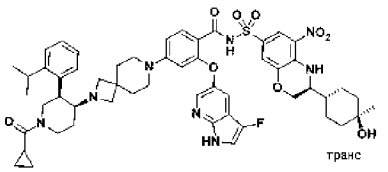
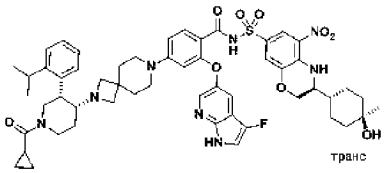
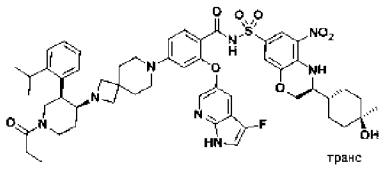
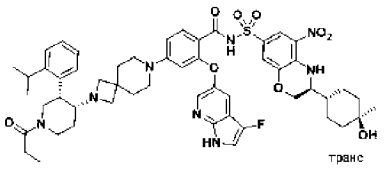
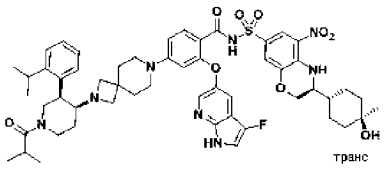
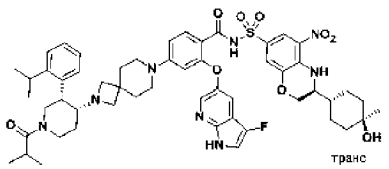
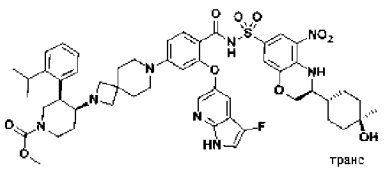
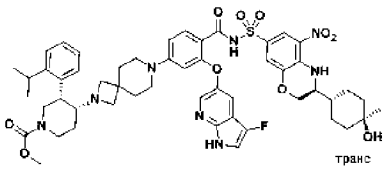
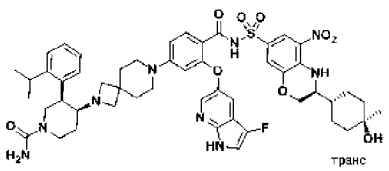
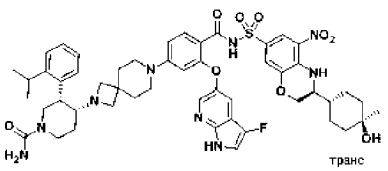
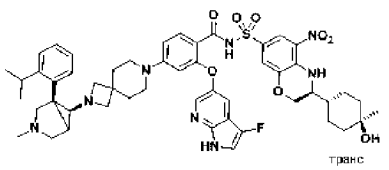
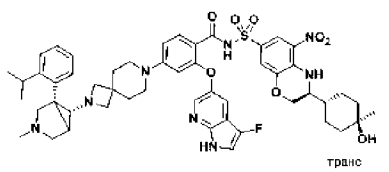
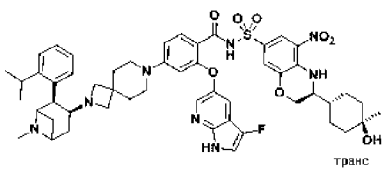
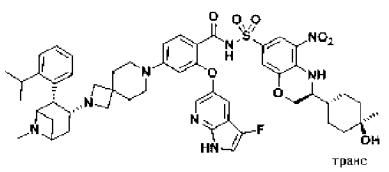
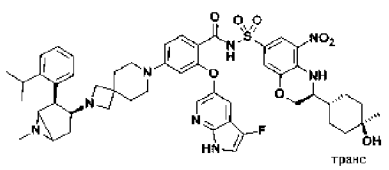
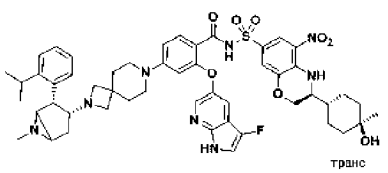
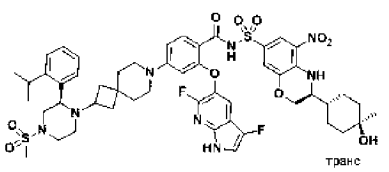
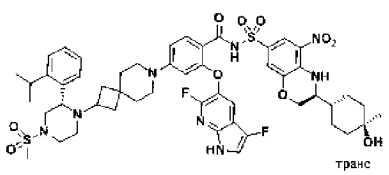
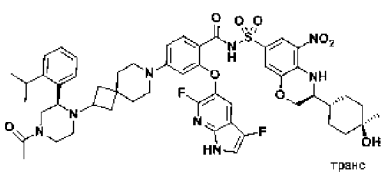
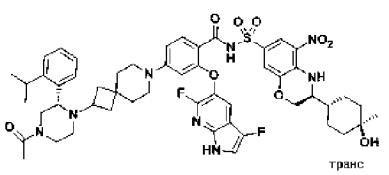
транс
,


транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

,

транс ,

,

транс ,

,

транс ,

транс ,

,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,


транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

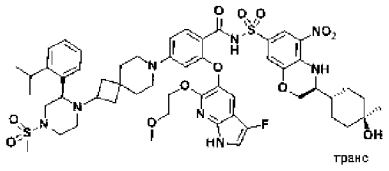
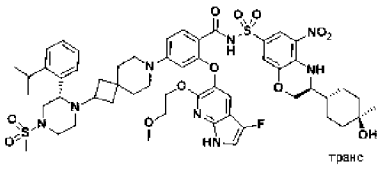
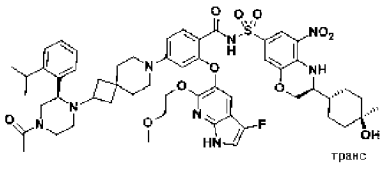
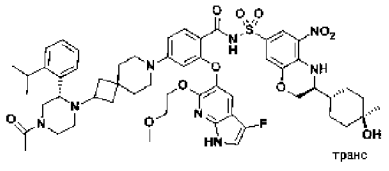
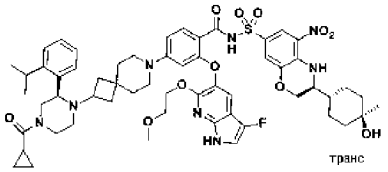
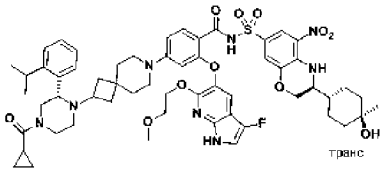
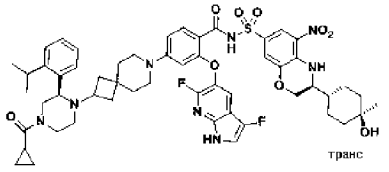
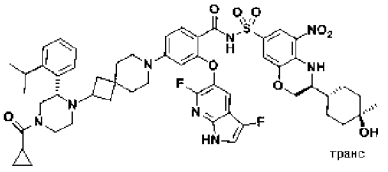
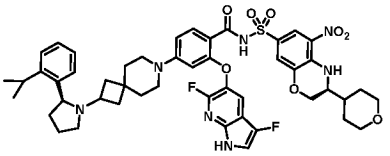
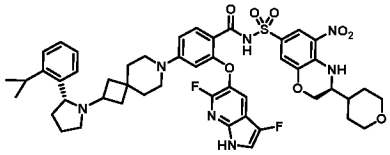
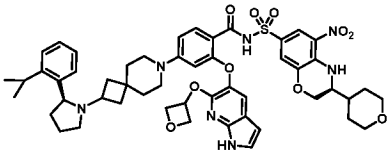
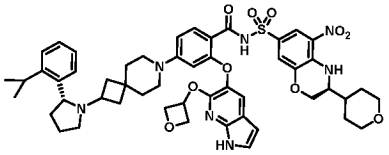
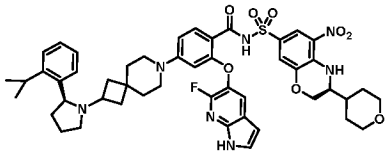
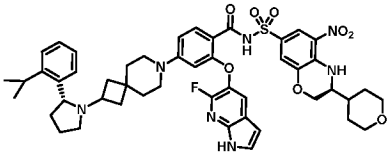
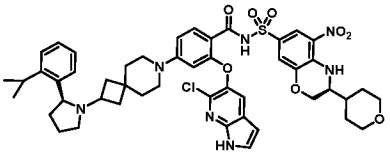
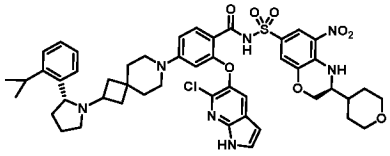
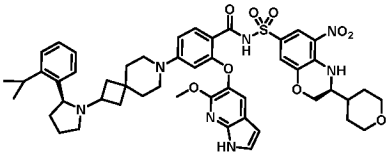
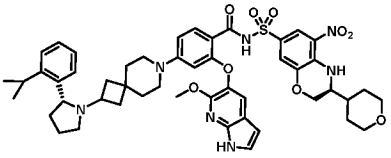
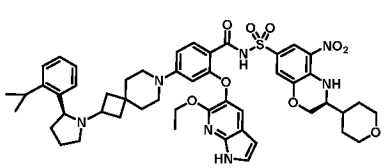
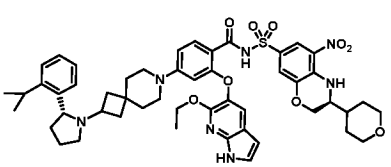
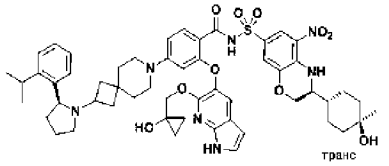
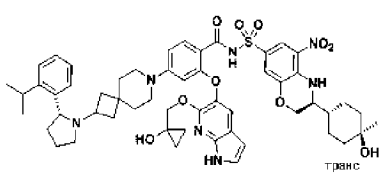
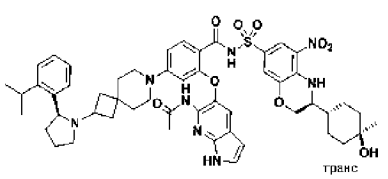
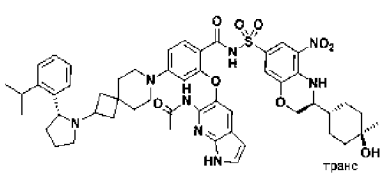
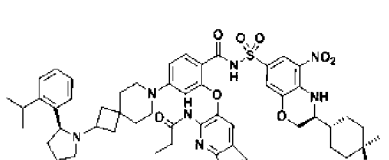
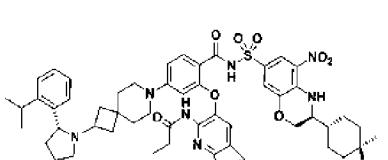
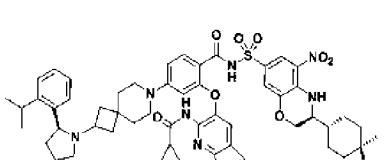
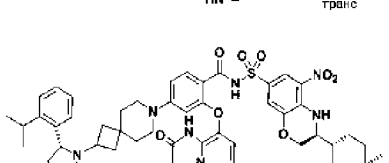
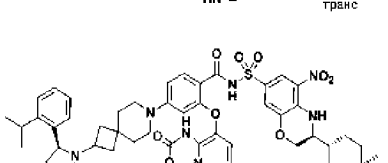
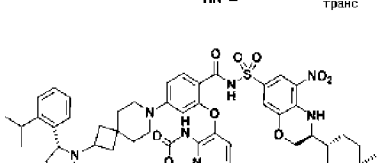
транс ,

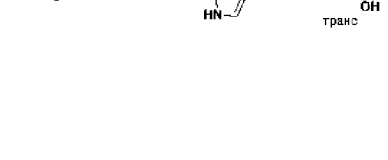
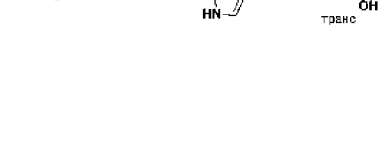
транс ,

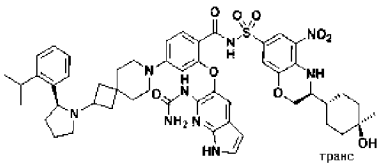
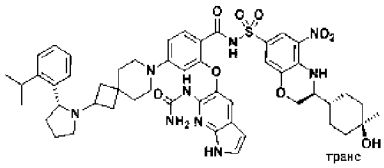
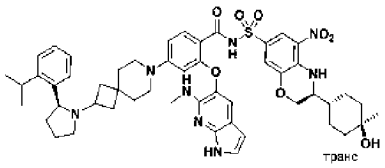
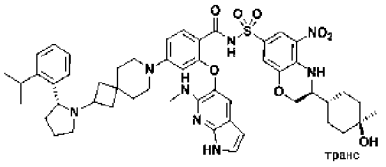
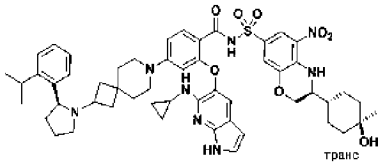
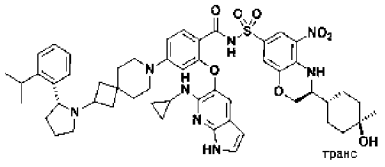
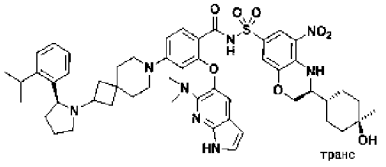
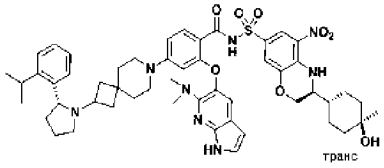
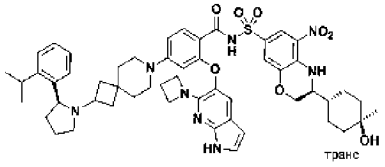
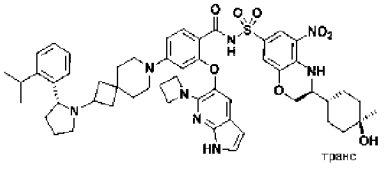
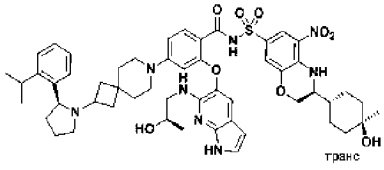
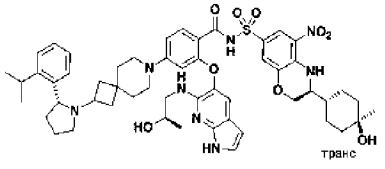
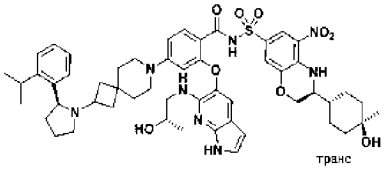
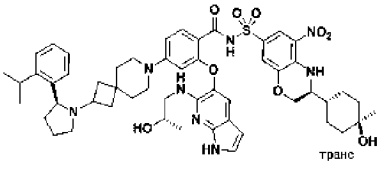
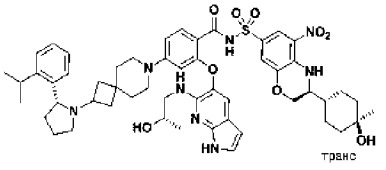
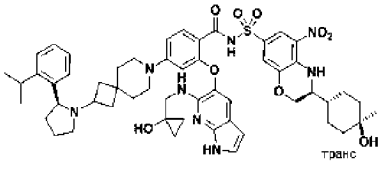
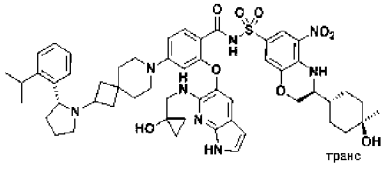
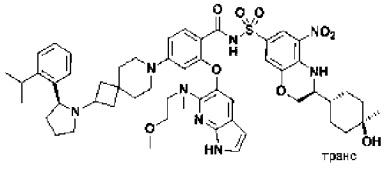
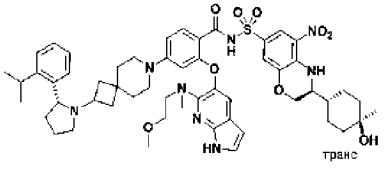
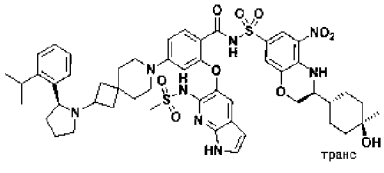
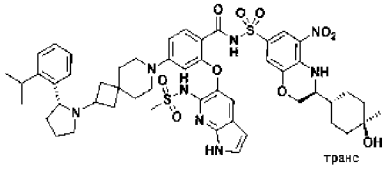
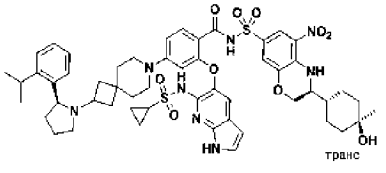
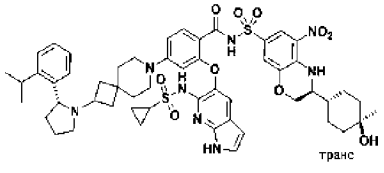
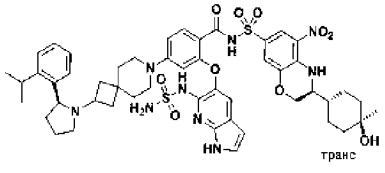
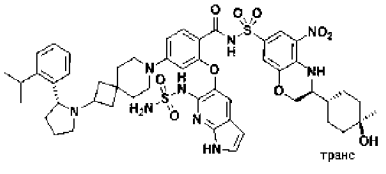
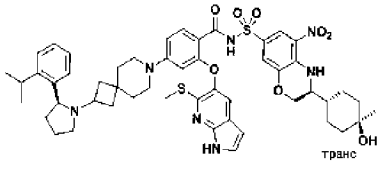
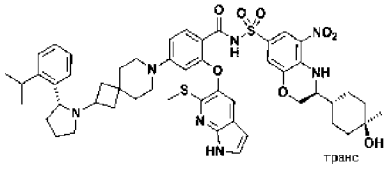
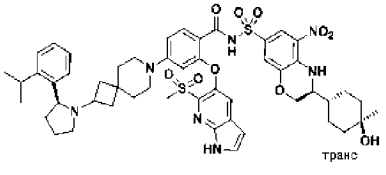
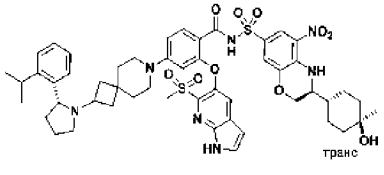
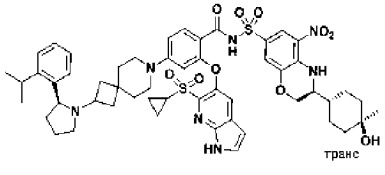
транс ,

транс ,

транс ,


транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

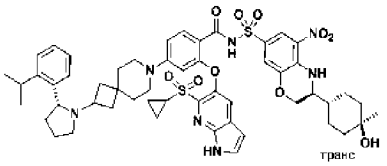
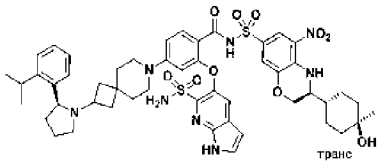
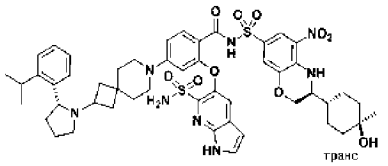
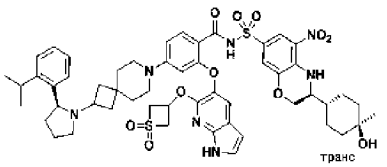
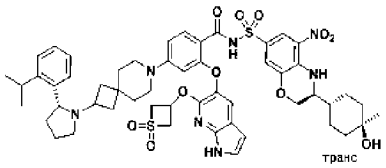
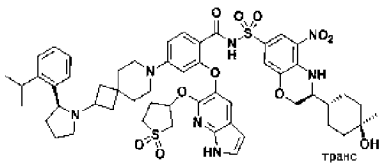
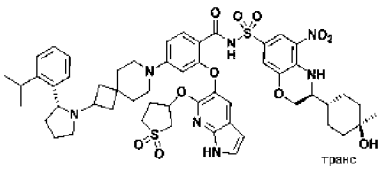
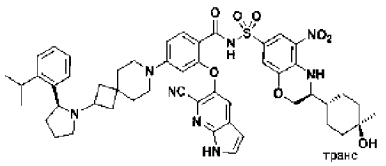
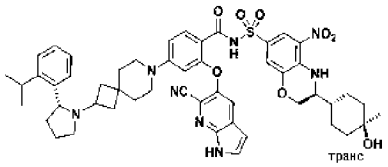
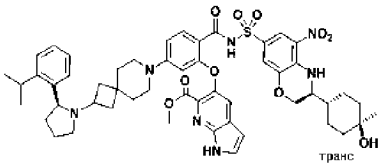
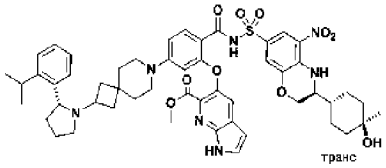
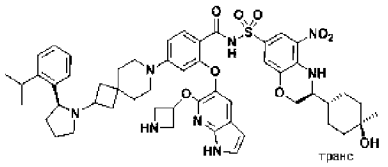
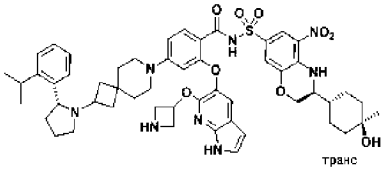
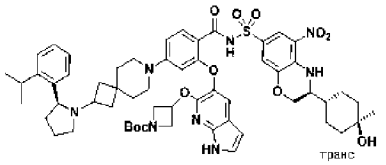
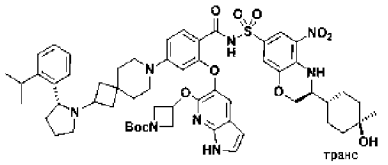
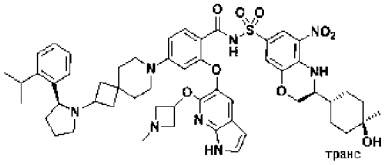
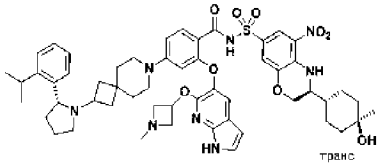
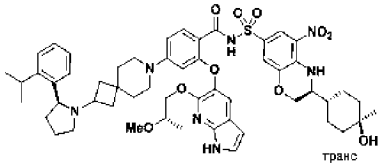
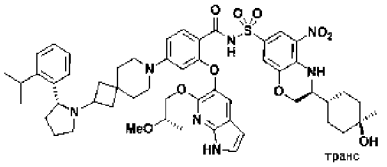
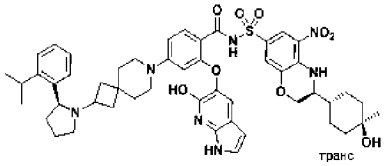
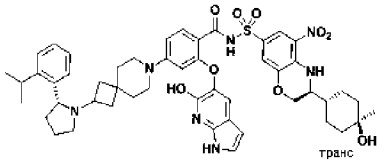
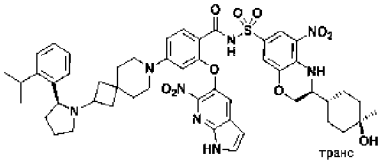
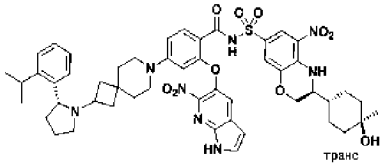
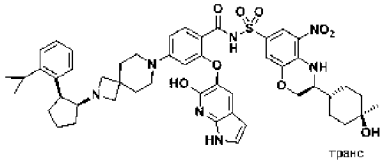
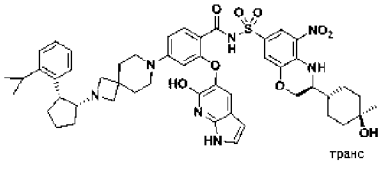
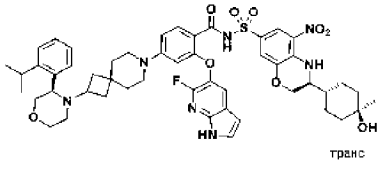
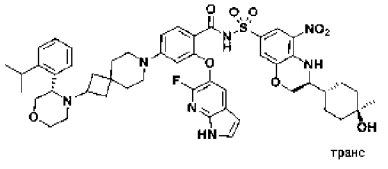
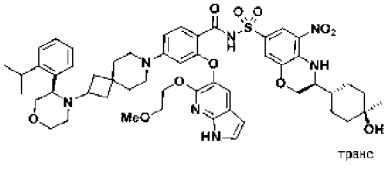
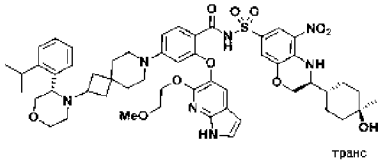
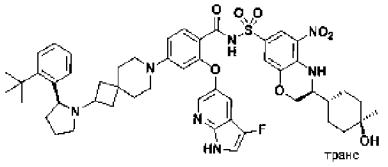
,

,

,


транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

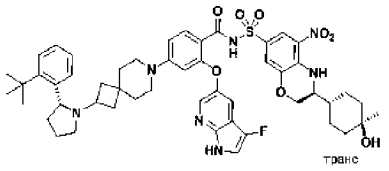
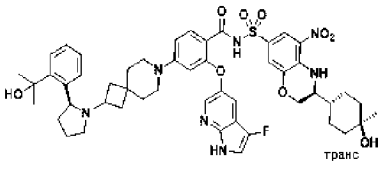
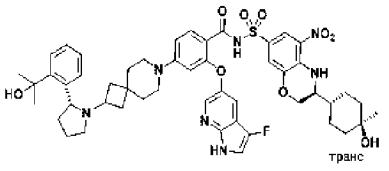
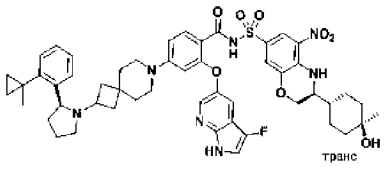
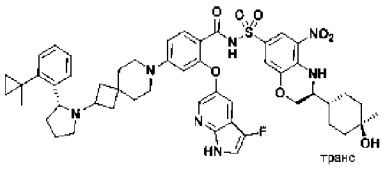
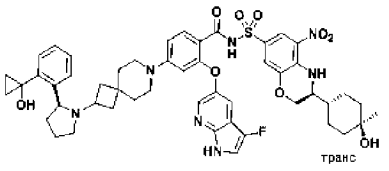
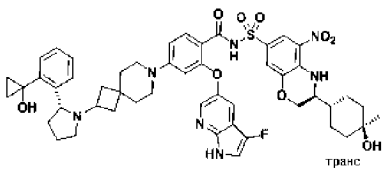
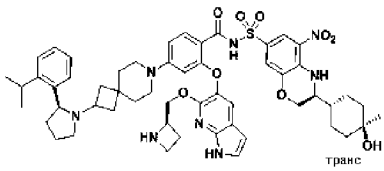
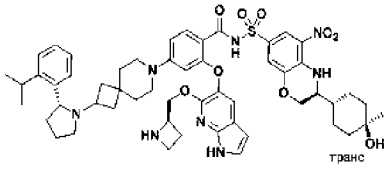
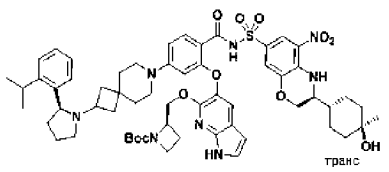
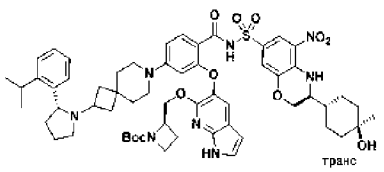
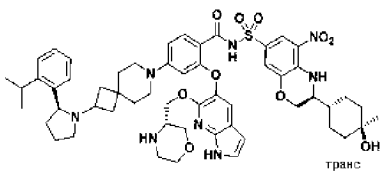
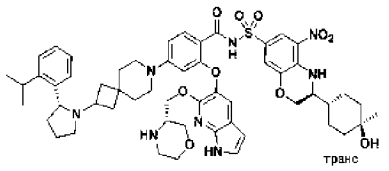
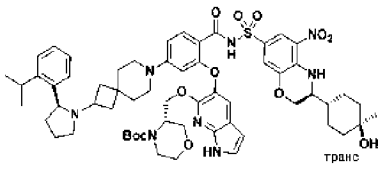
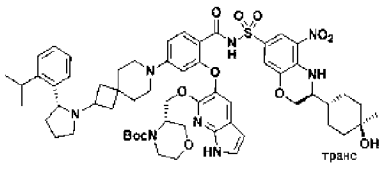
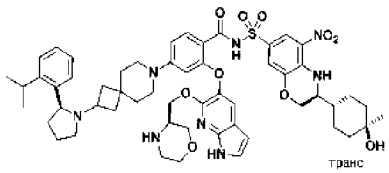
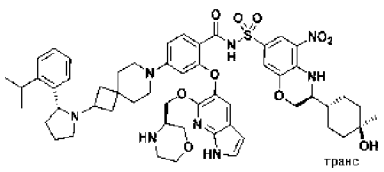
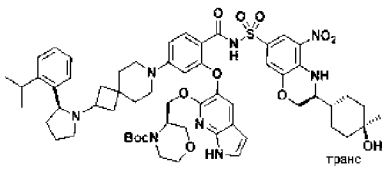
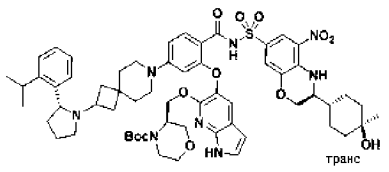
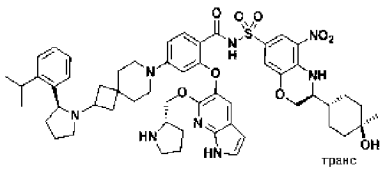
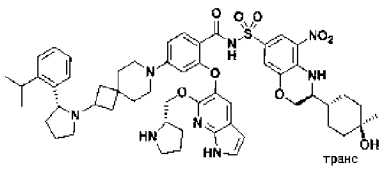
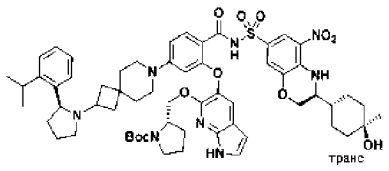
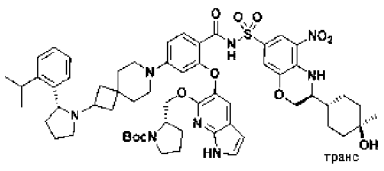
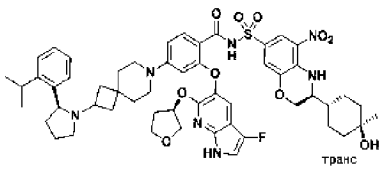
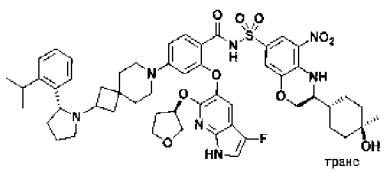
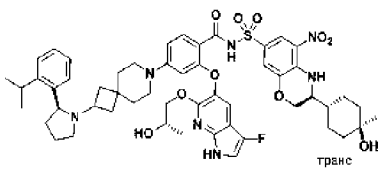
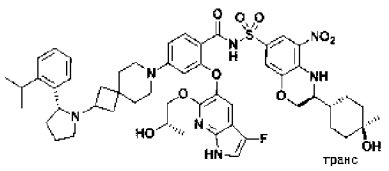
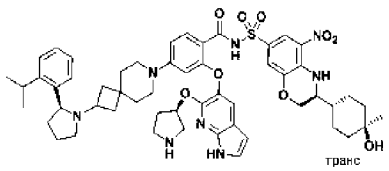
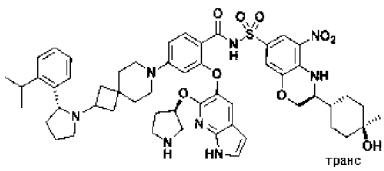
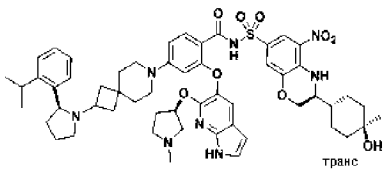
транс
,


транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

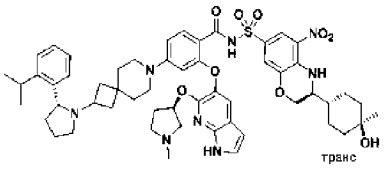
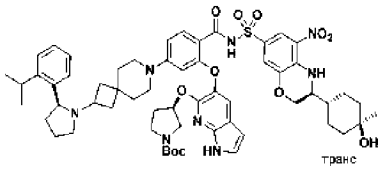
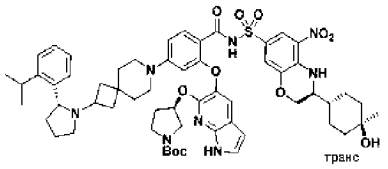
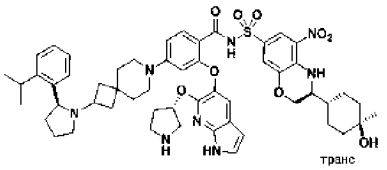
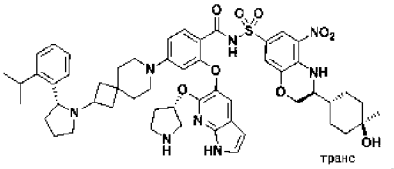
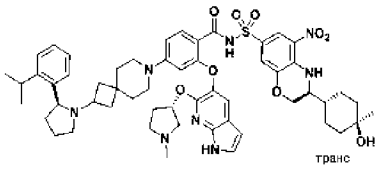
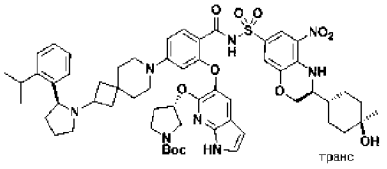
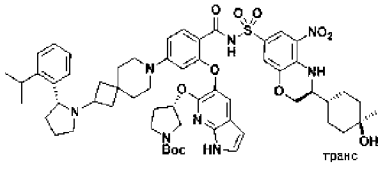
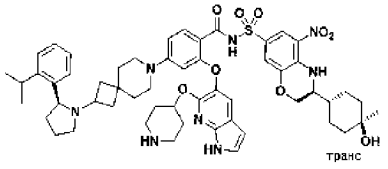
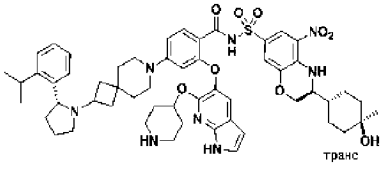
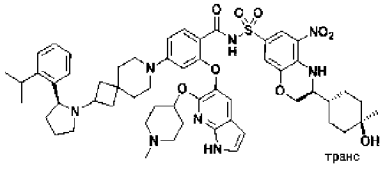
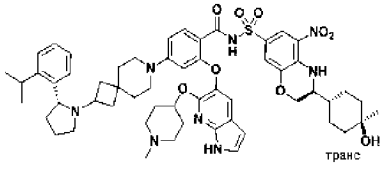
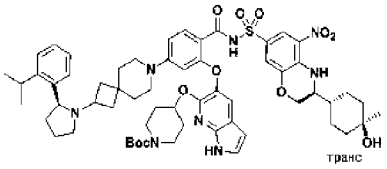
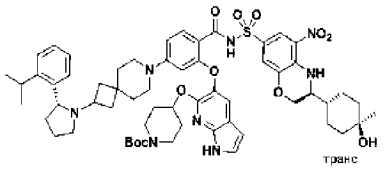
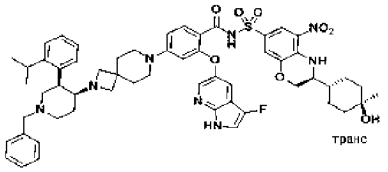
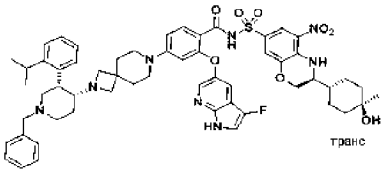
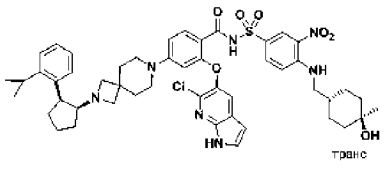
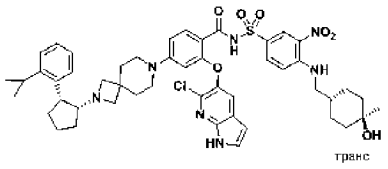
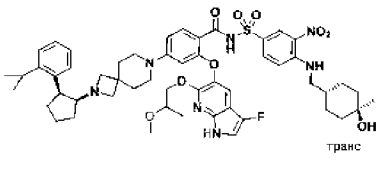
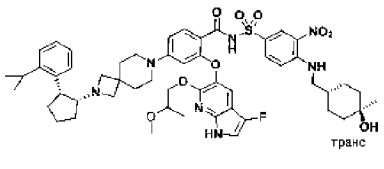
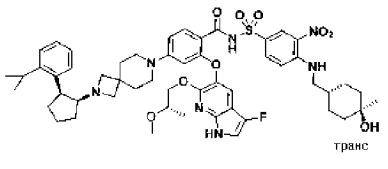
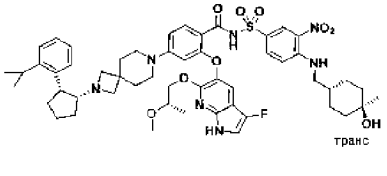
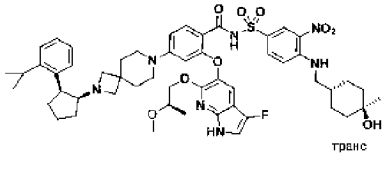
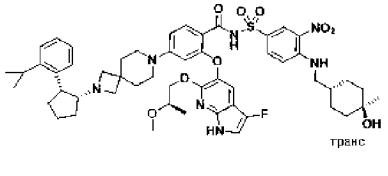
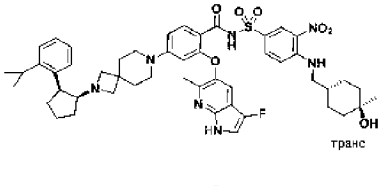
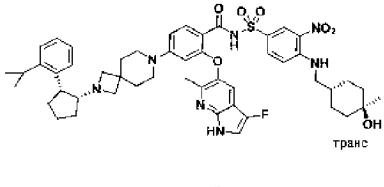
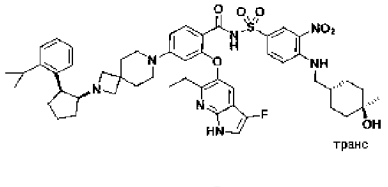
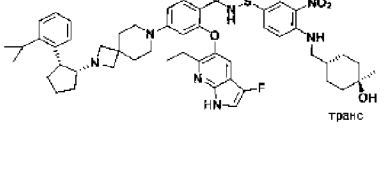
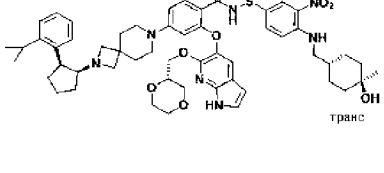
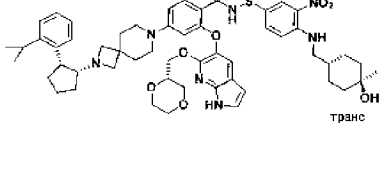
транс ,


транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

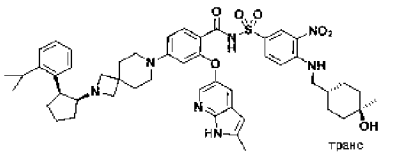
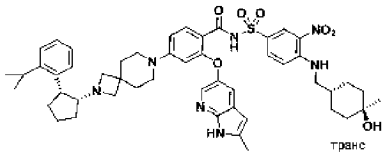
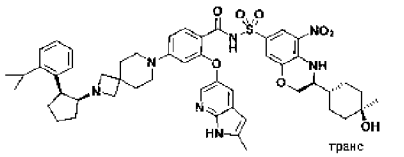
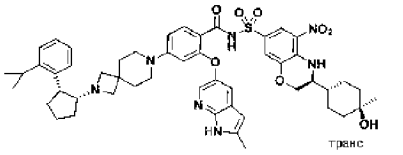
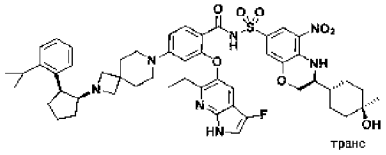
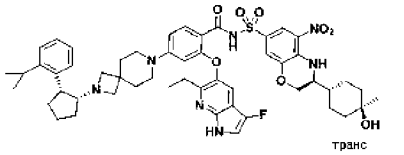
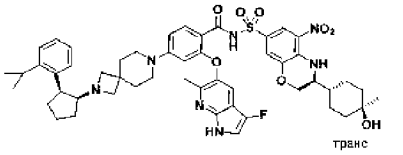
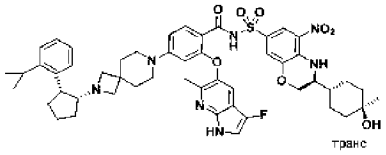
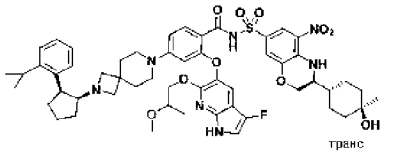
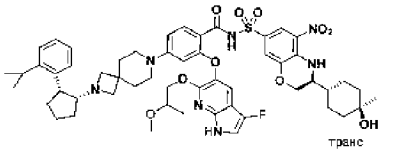
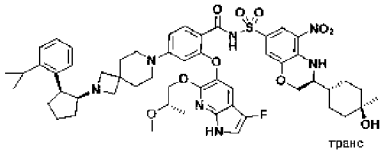
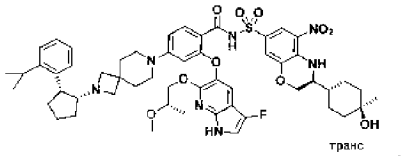
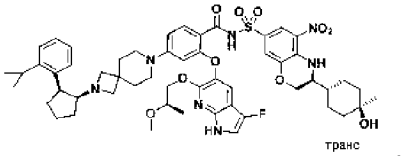
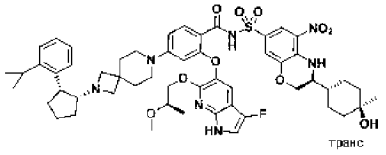
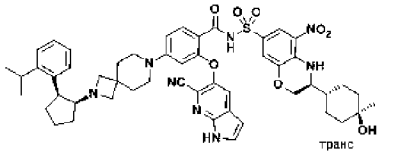
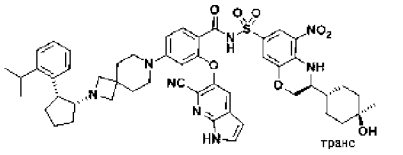
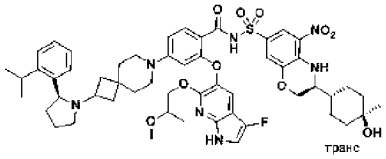
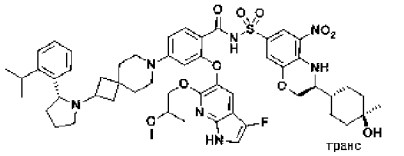
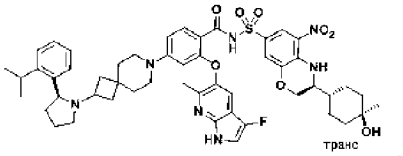
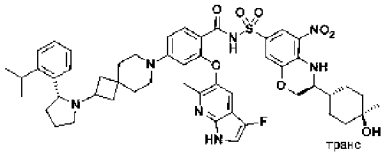
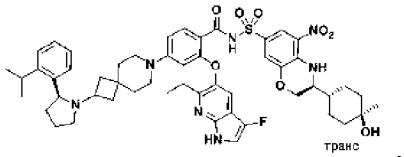
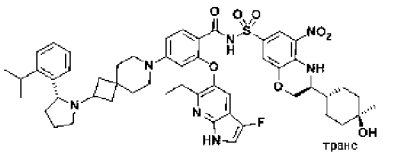
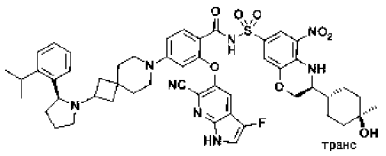
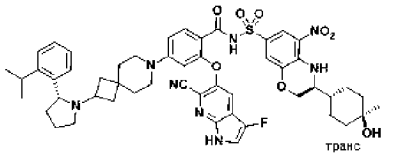
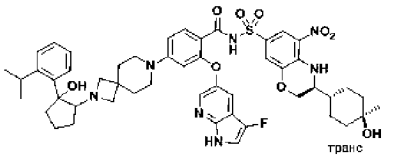
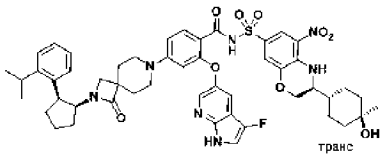
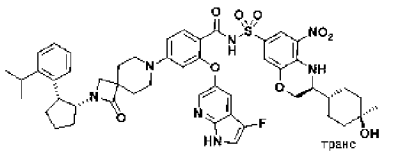
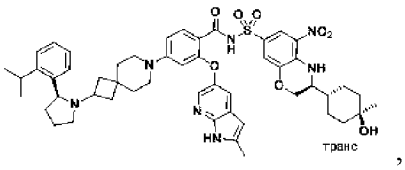
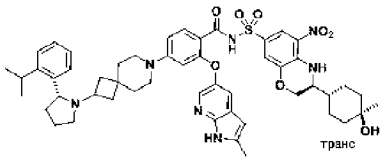
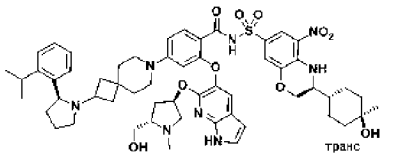
транс ,


транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс , ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,


транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

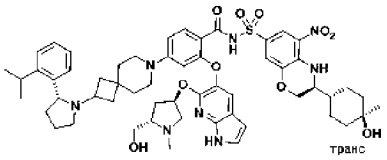
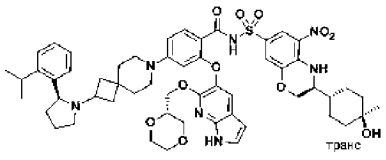
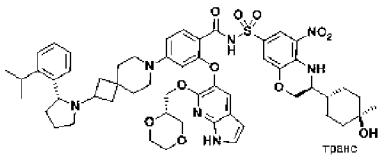
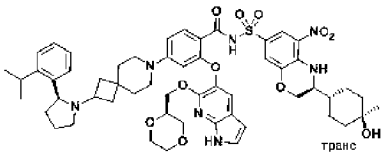
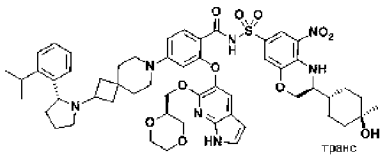
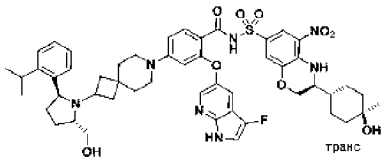
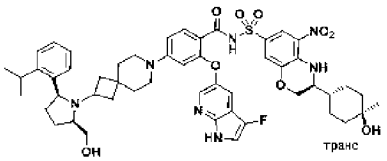
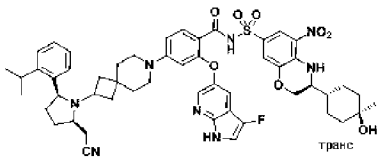
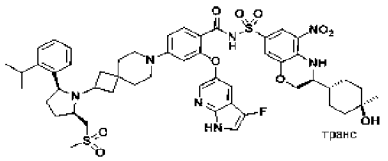
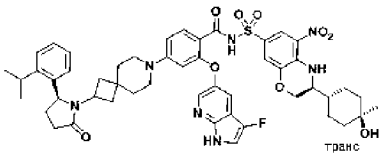
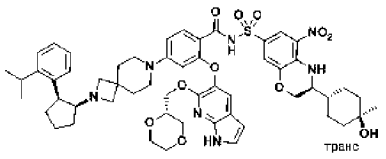
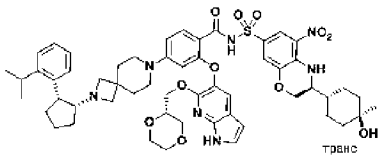
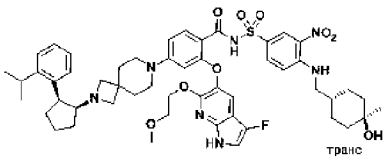
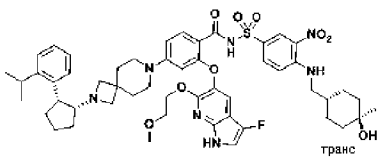
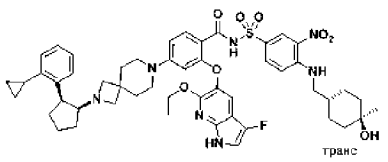
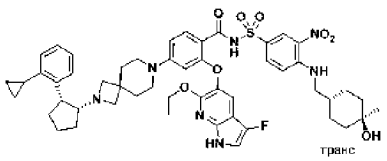
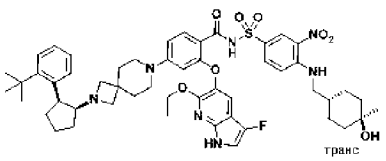
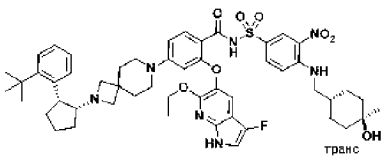
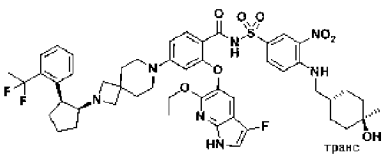
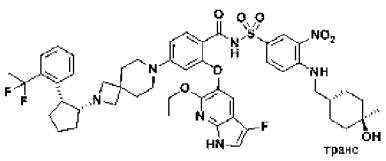
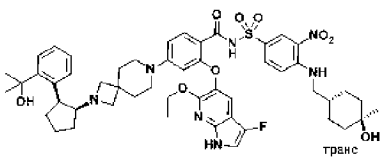
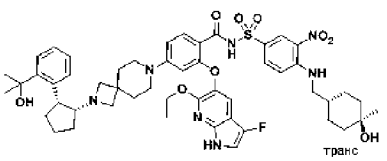
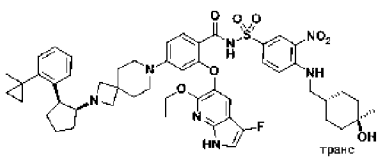
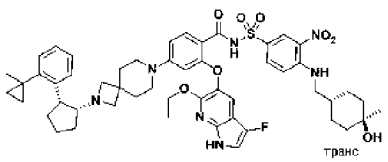
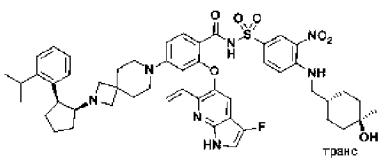
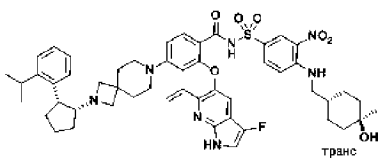
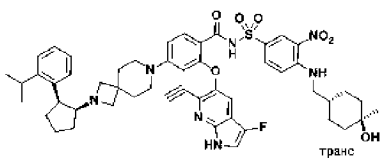
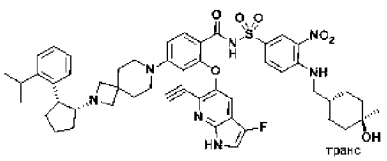
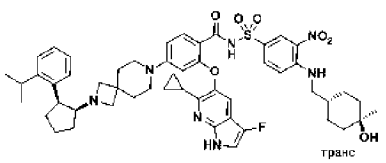
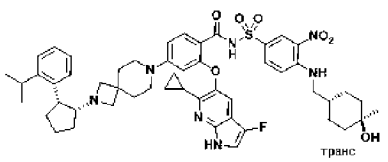
транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,


транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

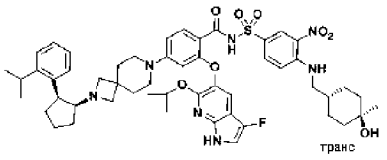
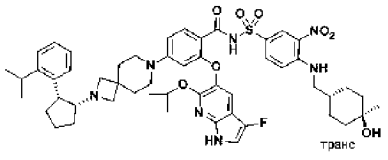
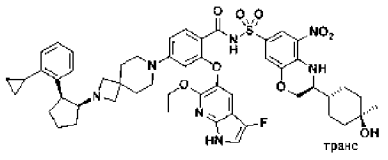
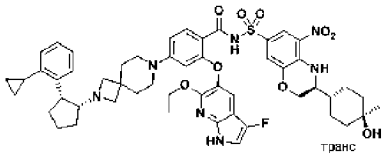
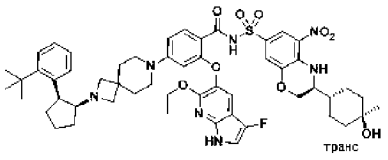
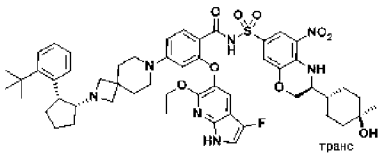
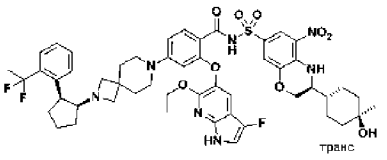
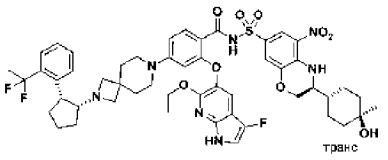
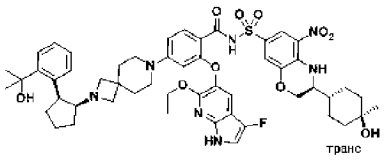
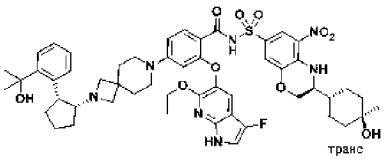
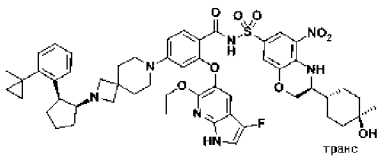
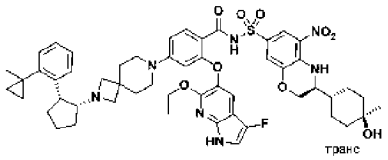
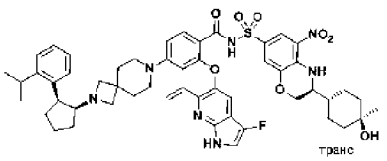
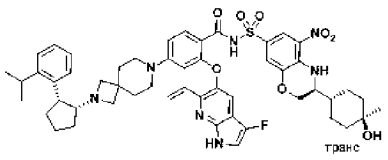
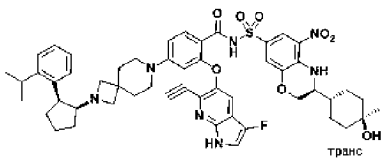
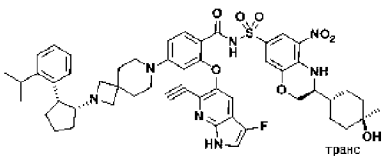
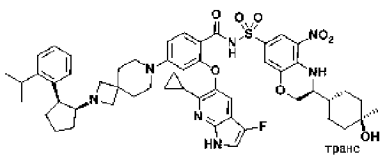
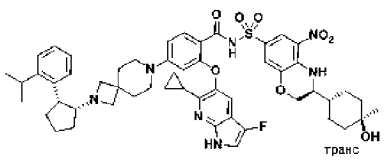
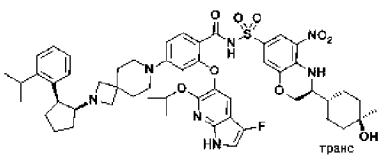
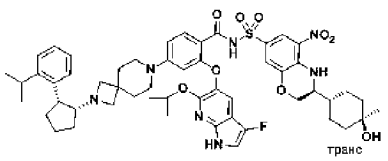
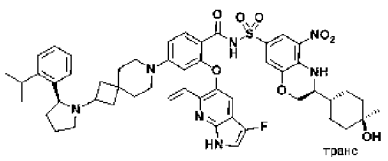
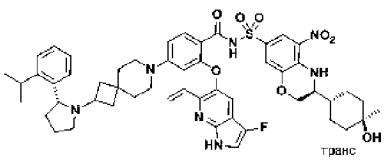
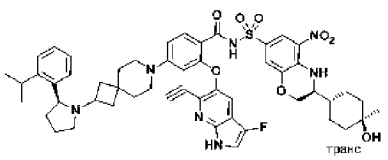
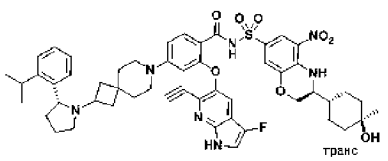
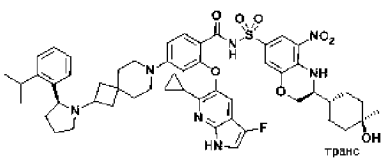
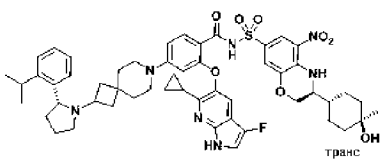
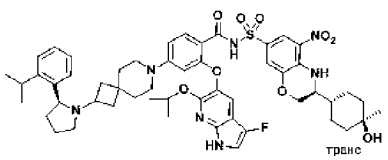
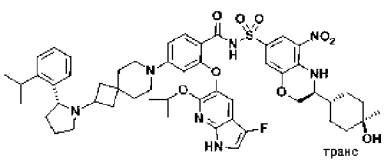
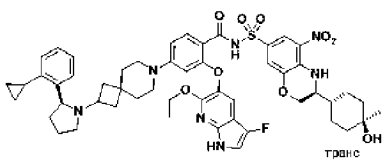
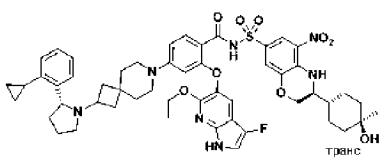
транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

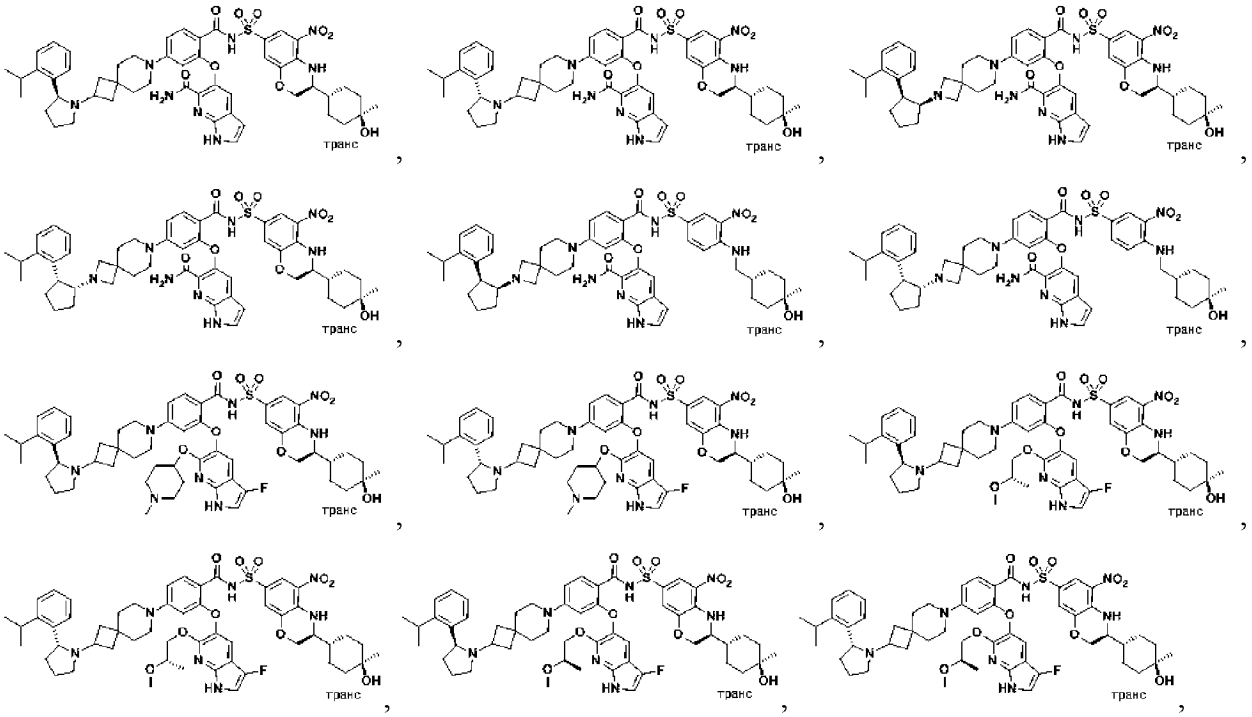
транс
,


транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,



и его фармацевтически приемлемым солям.

[159] Согласно другому варианту осуществления (79), настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно любому из вариантов осуществления (1) – (78) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[160] Согласно другому варианту осуществления (80), настоящее изобретение относится к способу лечения, облегчения или предупреждения состояния, которое отвечает на ингибирование Bcl-2, включающему в себя введение нуждающемуся в таком лечении субъекту эффективного количества соединения согласно любому из вариантов осуществления (1) – (78) или его фармацевтически приемлемой соли, или их фармацевтической композиции, и необязательно в комбинации со вторым терапевтически средством.

[161] Согласно другому варианту осуществления (81), настоящее изобретение относится к применению соединения согласно любому из вариантов осуществления (1) – (78) или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения нарушения пролиферации клеток или аутоиммунного заболевания.

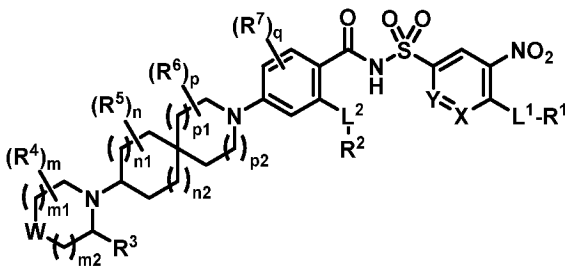
[162] Согласно другому варианту осуществления (82), настоящее изобретение относится к применению согласно варианту осуществления (81), где нарушение пролиферации клеток включает в себя без ограничения злокачественную опухоль молочной железы, злокачественную опухоль яичника, злокачественную опухоль мочевого пузыря, злокачественную опухоль матки, злокачественную опухоль предстательной железы, злокачественную опухоль яичка, злокачественную опухоль легкого (включая

NSCLC, SCLC, сквамозно-клеточную карциному или аденокарциному), злокачественную опухоль пищевода, злокачественную опухоль головы и шеи, колоректальную злокачественную опухоль, злокачественную опухоль почки (включая RCC), злокачественную опухоль печени (включая HCC), злокачественную опухоль поджелудочной железы, злокачественную опухоль желудка (т.е., рак желудка), злокачественную опухоль щитовидной железы, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), лимфобластный лейкоз, фолликулярную лимфому, лимфоидные злокачественные опухоли Т-клеточного или В-клеточного происхождения, меланому, миелогенный лейкоз и миелому.

[163] Согласно другому варианту осуществления (83), настоящее изобретение относится к применению согласно варианту осуществления (81), где аутоиммунное заболевание включает в себя без ограничения аллергию, болезнь Альцгеймера, острый диссеминированный энцефаломиелит, болезнь Аддисона, анкилозирующий спондилит, синдром антифосфолипидных антител, астму, атеросклероз, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунные гемолитические и тромбоцитопенические состояния, аутоиммунный гепатит, аутоиммунное заболевание внутреннего уха, буллезный пемфигоид, целиакию, болезнь Чагаса, хроническую обструктивную болезнь легких, хроническую идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ITP), синдром Чарга-Штраусса, болезнь Крона, дерматомиозит, сахарный диабет 1 типа, эндометриоз, синдром Гудпасчера (и ассоциированный гломерулонефрит и легочное кровотечение), болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре, болезнь Хашимото, гнойный гидраденит, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, интерстициальный цистит, синдром раздраженного кишечника, эритематозную волчанку, кольцевидную склеродермию, рассеянный склероз, миастению гравис, нарколепсию, нейромиотонию, болезнь Паркинсона, вульгарный пемфигус, злокачественную анемию, полимиозит, первичный билиарный цирроз, псориаз, псориатический артрит, ревматоидный артрит, шизофрению, септический шок, склеродермию, болезнь Шегрена, системную красную волчанку (и ассоциированный гломерулонефрит), височный артериит, отторжение тканевого трансплантата и сверхострое отторжение трансплантированных органов, васкулит (ANCA-ассоциированный и другие васкулиты), витилиго и гранулематоз Вегенера.

[164] Некоторыми вариантами осуществления, которые также могут быть описаны, являются следующие:

[165] Согласно другому варианту осуществления 1 настоящее изобретение относится к соединению формулы I’



I'

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

X выбран из N и CR^8, Y выбран из N и CR^9, где по меньшей мере один из X и Y представляет собой N;

W выбран из $-CR^{10}-$, $-NR^{11}-$, -O- и $-S(O)_r-$;

L^1 и L^2 независимо выбраны из связи, $-(CR^{C0}R^{D0})_u-$, $-(CR^{C0}R^{D0})_uO(CR^{C0}R^{D0})_t-$, $-(CR^{C0}R^{D0})_uNR^{A0}(CR^{C0}R^{D0})_t-$ и $-(CR^{C0}R^{D0})_uS(O)_r(CR^{C0}R^{D0})_t-$;

R^1 выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A1}R^{B1}$, $-OR^{A1}$, $-C(O)R^{A1}$, $-C(=NR^{E1})R^{A1}$, $-C(=N-OR^{B1})R^{A1}$, $-C(O)OR^{A1}$, $-OC(O)R^{A1}$, $-C(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}C(O)R^{B1}$, $-C(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}C(=NR^{E1})R^{B1}$, $-OC(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}C(O)OR^{B1}$, $-NR^{A1}C(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}C(S)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}C(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}$, $-S(O)_rR^{A1}$, $-S(O)(=NR^{E1})R^{B1}$, $-N=S(O)R^{A1}R^{B1}$, $-S(O)_2OR^{A1}$, $-OS(O)_2R^{A1}$, $-NR^{A1}S(O)_rR^{B1}$, $-NR^{A1}S(O)(=NR^{E1})R^{B1}$, $-S(O)_rNR^{A1}R^{B1}$, $-S(O)(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}S(O)_2NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}S(O)(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}$, $-P(O)R^{A1}R^{B1}$ и $-P(O)(OR^{A1})(OR^{B1})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

R^2 и R^3 независимо выбраны из арила, гетероарила и гетероциклила, где каждый арил, гетероарил и гетероциклил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

каждый R^4 независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A4}R^{B4}$, $-OR^{A4}$, $-C(O)R^{A4}$, $-C(=NR^{E4})R^{A4}$, $-C(=N-OR^{B4})R^{A4}$, $-C(O)OR^{A4}$, $-OC(O)R^{A4}$, $-C(O)NR^{A4}R^{B4}$, $-NR^{A4}C(O)R^{B4}$, $-C(=NR^{E4})NR^{A4}R^{B4}$, $-NR^{A4}C(=NR^{E4})R^{B4}$, $-OC(O)NR^{A4}R^{B4}$, $-NR^{A4}C(O)OR^{B4}$, $-NR^{A4}C(O)NR^{A4}R^{B4}$, $-NR^{A4}C(S)NR^{A4}R^{B4}$, $-NR^{A4}C(=NR^{E4})NR^{A4}R^{B4}$, $-S(O)_rR^{A4}$, $-S(O)(=NR^{E4})R^{B4}$, $-N=S(O)R^{A4}R^{B4}$, $-S(O)_2OR^{A4}$, $-OS(O)_2R^{A4}$, $-NR^{A4}S(O)_rR^{B4}$, $-NR^{A4}S(O)(=NR^{E4})R^{B4}$, $-S(O)_rNR^{A4}R^{B4}$, $-S(O)(=NR^{E4})NR^{A4}R^{B4}$, $-NR^{A4}S(O)_2NR^{A4}R^{B4}$, $-NR^{A4}S(O)(=NR^{E4})NR^{A4}R^{B4}$, $-P(O)R^{A4}R^{B4}$ и $-P(O)(OR^{A4})(OR^{B4})$, где

каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

или любые два из R^4 или «R^4 и R^{10}» или «R^4 и R^{11}» вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют C_{3-10} циклоалкил или гетероциклическое кольцо из 4-12 атомов, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X;

каждый R^5 независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A5}R^{B5}$, $-OR^{A5}$, $-C(O)R^{A5}$, $-C(=NR^{E5})R^{A5}$, $-C(=N\text{-}OR^{B5})R^{A5}$, $-C(O)OR^{A5}$, $-OC(O)R^{A5}$, $-C(O)NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}C(O)R^{B5}$, $-C(=NR^{E5})NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}C(=NR^{E5})R^{B5}$, $-OC(O)NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}C(O)OR^{B5}$, $-NR^{A5}C(O)NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}C(S)NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}C(=NR^{E5})NR^{A5}R^{B5}$, $-S(O)_rR^{A5}$, $-S(O)(=NR^{E5})R^{B5}$, $-N=S(O)R^{A5}R^{B5}$, $-S(O)_2OR^{A5}$, $-OS(O)_2R^{A5}$, $-NR^{A5}S(O)_rR^{B5}$, $-NR^{A5}S(O)(=NR^{E5})R^{B5}$, $-S(O)_rNR^{A5}R^{B5}$, $-S(O)(=NR^{E5})NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}S(O)_2NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}S(O)(=NR^{E5})NR^{A5}R^{B5}$, $-P(O)R^{A5}R^{B5}$ и $-P(O)(OR^{A5})(OR^{B5})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

или любые два из R^5 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, формируют C_{3-10} циклоалкил или гетероциклическое кольцо из 4-12 атомов, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X;

каждый R^6 независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A6}R^{B6}$, $-OR^{A6}$, $-C(O)R^{A6}$, $-C(=NR^{E6})R^{A6}$, $-C(=N\text{-}OR^{B6})R^{A6}$, $-C(O)OR^{A6}$, $-OC(O)R^{A6}$, $-C(O)NR^{A6}R^{B6}$, $-NR^{A6}C(O)R^{B6}$, $-C(=NR^{E6})NR^{A6}R^{B6}$, $-NR^{A6}C(=NR^{E6})R^{B6}$, $-OC(O)NR^{A6}R^{B6}$, $-NR^{A6}C(O)OR^{B6}$, $-NR^{A6}C(O)NR^{A6}R^{B6}$, $-NR^{A6}C(S)NR^{A6}R^{B6}$, $-NR^{A6}C(=NR^{E6})NR^{A6}R^{B6}$, $-S(O)_rR^{A6}$, $-S(O)(=NR^{E6})R^{B6}$, $-N=S(O)R^{A6}R^{B6}$, $-S(O)_2OR^{A6}$, $-OS(O)_2R^{A6}$, $-NR^{A6}S(O)_rR^{B6}$, $-NR^{A6}S(O)(=NR^{E6})R^{B6}$, $-S(O)_rNR^{A6}R^{B6}$, $-S(O)(=NR^{E6})NR^{A6}R^{B6}$, $-NR^{A6}S(O)_2NR^{A6}R^{B6}$, $-NR^{A6}S(O)(=NR^{E6})NR^{A6}R^{B6}$, $-P(O)R^{A6}R^{B6}$ и $-P(O)(OR^{A6})(OR^{B6})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

или любые два из R^6 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, формируют C_{3-10} циклоалкил или гетероциклическое кольцо из 4-12 атомов, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X;

каждый R^7 независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A7}R^{B7}$, $-OR^{A7}$, $-C(O)R^{A7}$, $-C(=NR^{E7})R^{A7}$, $-C(=N-OR^{B7})R^{A7}$, $-C(O)OR^{A7}$, $-OC(O)R^{A7}$, $-C(O)NR^{A7}R^{B7}$, $-NR^{A7}C(O)R^{B7}$, $-C(=NR^{E7})NR^{A7}R^{B7}$, $-NR^{A7}C(=NR^{E7})R^{B7}$, $-OC(O)NR^{A7}R^{B7}$, $-NR^{A7}C(O)OR^{B7}$, $-NR^{A7}C(O)NR^{A7}R^{B7}$, $-NR^{A7}C(S)NR^{A7}R^{B7}$, $-NR^{A7}C(=NR^{E7})NR^{A7}R^{B7}$, $-S(O)_rR^{A7}$, $-S(O)(=NR^{E7})R^{B7}$, $-N=S(O)R^{A7}R^{B7}$, $-S(O)_2OR^{A7}$, $-OS(O)_2R^{A7}$, $-NR^{A7}S(O)_rR^{B7}$, $-NR^{A7}S(O)(=NR^{E7})R^{B7}$, $-S(O)_rNR^{A7}R^{B7}$, $-S(O)(=NR^{E7})NR^{A7}R^{B7}$, $-NR^{A7}S(O)_2NR^{A7}R^{B7}$, $-NR^{A7}S(O)(=NR^{E7})NR^{A7}R^{B7}$, $-P(O)R^{A7}R^{B7}$ и $-P(O)(OR^{A7})(OR^{B7})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

R^8 выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A8}R^{B8}$, $-OR^{A8}$, $-C(O)R^{A8}$, $-C(=NR^{E8})R^{A8}$, $-C(=N-OR^{B8})R^{A8}$, $-C(O)OR^{A8}$, $-OC(O)R^{A8}$, $-C(O)NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}C(O)R^{B8}$, $-C(=NR^{E8})NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}C(=NR^{E8})R^{B8}$, $-OC(O)NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}C(O)OR^{B8}$, $-NR^{A8}C(O)NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}C(S)NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}C(=NR^{E8})NR^{A8}R^{B8}$, $-S(O)_rR^{A8}$, $-S(O)(=NR^{E8})R^{B8}$, $-N=S(O)R^{A8}R^{B8}$, $-S(O)_2OR^{A8}$, $-OS(O)_2R^{A8}$, $-NR^{A8}S(O)_rR^{B8}$, $-NR^{A8}S(O)(=NR^{E8})R^{B8}$, $-S(O)_rNR^{A8}R^{B8}$, $-S(O)(=NR^{E8})NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}S(O)_2NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}S(O)(=NR^{E8})NR^{A8}R^{B8}$, $-P(O)R^{A8}R^{B8}$ и $-P(O)(OR^{A8})(OR^{B8})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

или R^1 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют C_{5-10} циклоалкил или гетероциклическое кольцо из 5-12 атомов, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X;

R^9 выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A9}R^{B9}$, $-OR^{A9}$, $-C(O)R^{A9}$, $-C(=NR^{E9})R^{A9}$, $-C(=N-OR^{B9})R^{A9}$, $-C(O)OR^{A9}$, $-OC(O)R^{A9}$, $-C(O)NR^{A9}R^{B9}$, -

$NR^{A9}C(O)R^{B9}$, $-C(=NR^{E9})NR^{A9}R^{B9}$, $-NR^{A9}C(=NR^{E9})R^{B9}$, $-OC(O)NR^{A9}R^{B9}$, $-NR^{A9}C(O)OR^{B9}$, $-NR^{A9}C(O)NR^{A9}R^{B9}$, $-NR^{A9}C(S)NR^{A9}R^{B9}$, $-NR^{A9}C(=NR^{E9})NR^{A9}R^{B9}$, $-S(O)_rR^{A9}$, $-S(O)(=NR^{E9})R^{B9}$, $-N=S(O)R^{A9}R^{B9}$, $-S(O)_2OR^{A9}$, $-OS(O)_2R^{A9}$, $-NR^{A9}S(O)_rR^{B9}$, $-NR^{A9}S(O)(=NR^{E9})R^{B9}$, $-S(O)_rNR^{A9}R^{B9}$, $-S(O)(=NR^{E9})NR^{A9}R^{B9}$, $-NR^{A9}S(O)_2NR^{A9}R^{B9}$, $-NR^{A9}S(O)(=NR^{E9})NR^{A9}R^{B9}$, $-P(O)R^{A9}R^{B9}$ и $-P(O)(OR^{A9})(OR^{B9})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

R^{10} выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A10}R^{B10}$, $-OR^{A10}$, $-C(O)R^{A10}$, $-C(=NR^{E10})R^{A10}$, $-C(=N\text{-}OR^{B10})R^{A10}$, $-C(O)OR^{A10}$, $-OC(O)R^{A10}$, $-C(O)NR^{A10}R^{B10}$, $-NR^{A10}C(O)R^{B10}$, $-C(=NR^{E10})NR^{A10}R^{B10}$, $-NR^{A10}C(=NR^{E10})R^{B10}$, $-OC(O)NR^{A10}R^{B10}$, $-NR^{A10}C(O)OR^{B10}$, $-NR^{A10}C(O)NR^{A10}R^{B10}$, $-NR^{A10}C(S)NR^{A10}R^{B10}$, $-NR^{A10}C(=NR^{E10})NR^{A10}R^{B10}$, $-S(O)_rR^{A10}$, $-S(O)(=NR^{E10})R^{B10}$, $-N=S(O)R^{A10}R^{B10}$, $-S(O)_2OR^{A10}$, $-OS(O)_2R^{A10}$, $-NR^{A10}S(O)_rR^{B10}$, $-NR^{A10}S(O)(=NR^{E10})R^{B10}$, $-S(O)_rNR^{A10}R^{B10}$, $-S(O)(=NR^{E10})NR^{A10}R^{B10}$, $-NR^{A10}S(O)_2NR^{A10}R^{B10}$, $-NR^{A10}S(O)(=NR^{E10})NR^{A10}R^{B10}$, $-P(O)R^{A10}R^{B10}$ и $-P(O)(OR^{A10})(OR^{B10})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

R^{11} выбран из водорода, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, $-C(O)R^{A11}$, $-C(=NR^{E11})R^{A11}$, $-C(=N\text{-}OR^{B11})R^{A11}$, $-C(O)OR^{A11}$, $-C(O)NR^{A11}R^{B11}$, $-C(=NR^{E11})NR^{A11}R^{B11}$, $-S(O)_rR^{A11}$, $-S(O)(=NR^{E11})R^{B11}$, $-S(O)_2OR^{A11}$, $-S(O)_rNR^{A11}R^{B11}$, $-S(O)(=NR^{E11})NR^{A11}R^{B11}$, $-P(O)R^{A11}R^{B11}$ и $-P(O)(OR^{A11})(OR^{B11})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

каждый R^{A0}, R^{A1}, R^{A4}, R^{A5}, R^{A6}, R^{A7}, R^{A8}, R^{A9}, R^{A10}, R^{A11}, R^{B1}, R^{B4}, R^{B5}, R^{B6}, R^{B7}, R^{B8}, R^{B9}, R^{B10} и R^{B11} независимо выбраны из водорода, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила и гетероарил-C_{1-4} алкила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

или «R^{A1} и R^{B1}» или «R^{A4} и R^{B4}» или «R^{A5} и R^{B5}» или «R^{A6} и R^{B6}» или «R^{A7} и R^{B7}» или «R^{A8} и R^{B8}» или «R^{A9} и R^{B9}» или «R^{A10} и R^{B10}» или «R^{A11} и R^{B11}» вместе с атомом(атомами), к которому(которым) они присоединены, формируют гетероциклическое кольцо из 4-12 атомов, содержащее 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X;

каждый R^{C0} и R^{D0} независимо выбраны из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила и гетероарил-C_{1-4} алкила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

или каждые «R^{C0} и R^{D0}» вместе с атомом(атомами) углерода, к которому(которым) они присоединены, формируют 3-12-членное кольцо, содержащее 0, 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X;

каждый R^{E1}, R^{E4}, R^{E5}, R^{E6}, R^{E7}, R^{E8}, R^{E9}, R^{E10} и R^{E11} независимо выбраны из водорода, C_{1-10} алкила, CN, NO_2, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-S(O)_rR^{a1}$, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)OR^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{b1}$ и $-S(O)_rNR^{a1}R^{b1}$, где алкил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

каждый R^X независимо выбран из водорода, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, галогена, CN, NO_2, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)R^{a1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(=NR^{e1})R^{a1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(=N\text{-}OR^{b1})R^{a1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOC(O)R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(=NR^{e1})R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOC(O)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(S)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)(=NR^{e1})R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tN{=}S(O)R^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_2OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOS(O)_2R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)_rR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)(=NR^{e1})R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rNR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tP(O)R^{a1}R^{b1}$ и $-(CR^{c1}R^{d1})_tP(O)(OR^{a1})(OR^{b1})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y;

каждый R^{a1} и каждый R^{b1} независимо выбраны из водорода, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила и гетероарил-C_{1-4} алкила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y;

или R^{a1} и R^{b1} вместе с атомом(атомами), к которому(которым) они присоединены, формируют гетероциклическое кольцо из 4-12 атомов, содержащее 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^Y;

каждый R^{c1} и каждый R^{d1} независимо выбраны из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила и гетероарил-C_{1-4} алкила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y;

или R^{c1} и R^{d1} вместе с атомом(атомами) углерода, к которому(которым) они присоединены, формируют кольцо из 3-12 атомов, содержащее 0, 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^Y;

каждый R^{e1} независимо выбран из водорода, C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-OR^{a2}$, $-SR^{a2}$, $-S(O)_rR^{a2}$, $-C(O)R^{a2}$, $-C(O)OR^{a2}$, $-S(O)_rNR^{a2}R^{b2}$ и $-C(O)NR^{a2}R^{b2}$;

каждый R^Y независимо выбран из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, галогена, CN, NO_2, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tOR^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(O)R^{a2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(=NR^{e2})R^{a2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(=N\text{-}OR^{b2})R^{a2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(O)OR^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tOC(O)R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(O)NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(O)R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(=NR^{e2})R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tOC(O)NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(O)OR^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(O)NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(S)NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)_rR^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tN{=}S(O)R^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)_2OR^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tOS(O)_2R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)_rR^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)_rNR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)_2NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tP(O)R^{a2}R^{b2}$ и -

$(CR^{c2}R^{d2})_tP(O)(OR^{a2})(OR^{b2})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из OH, CN, амино, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{1-10} алкокси, C_{3-10} циклоалкокси, C_{1-10} алкилтио, C_{3-10} циклоалкилтио, C_{1-10} алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино и ди(C_{1-10} алкил)амино;

каждый R^{a2} и каждый R^{b2} независимо выбраны из водорода, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, C_{1-10} алкокси, C_{3-10} циклоалкокси, C_{1-10} алкилтио, C_{3-10} циклоалкилтио, C_{1-10} алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино, ди(C_{1-10} алкил)амино, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила и гетероарил-C_{1-4} алкила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, алкокси, циклоалкокси, алкилтио, циклоалкилтио, алкиламино, циклоалкиламино, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, CN, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, OH, C_{1-10} алкокси, C_{3-10} циклоалкокси, C_{1-10} алкилтио, C_{3-10} циклоалкилтио, амино, C_{1-10} алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино и ди(C_{1-10} алкил)амино;

или R^{a2} и R^{b2} вместе с атомом(атомами), к которому(которым) они присоединены, формируют гетероциклическое кольцо из 4-12 атомов, содержащее 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, OH, C_{1-10} алкокси, C_{3-10} циклоалкокси, C_{1-10} алкилтио, C_{3-10} циклоалкилтио, амино, C_{1-10} алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино и ди(C_{1-10} алкил)амино;

каждый R^{c2} и каждый R^{d2} независимо выбраны из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, C_{1-10} алкокси, C_{3-10} циклоалкокси, C_{1-10} алкилтио, C_{3-10} циклоалкилтио, C_{1-10} алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино, ди(C_{1-10} алкил)амино, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила и гетероарил-C_{1-4} алкила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, алкокси, циклоалкокси, алкилтио, циклоалкилтио, алкиламино, циклоалкиламино, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, CN, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, OH, C_{1-10} алкокси, C_{3-10} циклоалкокси, C_{1-10} алкилтио, C_{3-10} циклоалкилтио, амино, C_{1-10} алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино и ди(C_{1-10} алкил)амино;

или R^{c2} и R^{d2} вместе с атомом(атомами) углерода, к которому(которым) они присоединены, формируют кольцо из 3-12 атомов, содержащее 0, 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенное 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинил, C_{3-10} циклоалкила, OH, C_{1-10} алкокси, C_{3-10} циклоалкокси, C_{1-10} алкилтио, C_{3-10} циклоалкилтио, амино, C_{1-10} алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино и ди(C_{1-10} алкил)амино;

каждый R^{e2} независимо выбран из водорода, CN, NO_2, C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, C_{1-10} алкокси, C_{3-10} циклоалкокси, -C(O)C_{1-4} алкила, -C(O)C_{3-10} циклоалкила, -C(O)OC_{1-4} алкила, -C(O)OC_{3-10} циклоалкила, -C(O)N(C_{1-4} алкила)$_2$, -C(O)N(C_{3-10} циклоалкил)$_2$, -S(O)$_2$$C_{1-4}$ алкила, -S(O)$_2$$C_{3-10}$ циклоалкила, -S(O)$_2$N(C_{1-4} алкил)$_2$ и -S(O)$_2$N(C_{3-10} циклоалкил)$_2$;

m, m1, m2, n, n1, n2, p, p1, p2 и q независимо выбраны из 0, 1, 2 и 3;

каждый r независимо выбран из 0, 1 и 2;

каждый t независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4;

каждый u независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4.

[166] Согласно другому варианту осуществления 2 настоящее изобретение относится к соединению согласно варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемой соли, где X представляет собой N, и Y представляет собой CR^9.

[167] Согласно другому варианту осуществления 3 настоящее изобретение относится к соединению согласно варианту осуществления 2 или его фармацевтически приемлемой соли, где X представляет собой N, и Y представляет собой CH.

[168] Согласно другому варианту осуществления 4 настоящее изобретение относится к соединению согласно варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемой соли, где X представляет собой N, и Y представляет собой N.

[169] Согласно другому варианту осуществления 5 настоящее изобретение относится к соединению согласно варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемой соли, где X представляет собой CR^8, и Y представляет собой N.

[170] Согласно другому варианту осуществления 6 настоящее изобретение относится к соединению согласно варианту осуществления 5 или его фармацевтически приемлемой соли, где R^8 выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, -$NR^{A8}R^{B8}$, -OR^{A8}, -C(O)R^{A8}, -C(=NR^{E8})R^{A8}, -C(=N-OR^{B8})R^{A8}, -C(O)OR^{A8}, -OC(O)R^{A8}, -C(O)$NR^{A8}R^{B8}$, -NR^{A8}C(O)R^{B8}, -C(=NR^{E8})$NR^{A8}R^{B8}$, -NR^{A8}C(=NR^{E8})R^{B8}, -OC(O)$NR^{A8}R^{B8}$, -NR^{A8}C(O)OR^{B8}, -NR^{A8}C(O)$NR^{A8}R^{B8}$, -NR^{A8}C(S)$NR^{A8}R^{B8}$, -NR^{A8}C(=NR^{E8})$NR^{A8}R^{B8}$, -

$S(O)_rR^{A8}$, $-S(O)(=NR^{E8})R^{B8}$, $-N=S(O)R^{A8}R^{B8}$, $-S(O)_2OR^{A8}$, $-OS(O)_2R^{A8}$, $-NR^{A8}S(O)_rR^{B8}$, $-NR^{A8}S(O)(=NR^{E8})R^{B8}$ и $-S(O)_rNR^{A8}R^{B8}$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

[171] Согласно другому варианту осуществления 7 настоящее изобретение относится к соединению согласно варианту осуществления 6 или его фармацевтически приемлемой соли, где R^8 выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A8}R^{B8}$, $-OR^{A8}$, $-C(O)R^{A8}$, $-C(O)OR^{A8}$, $-OC(O)R^{A8}$, $-C(O)NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}C(O)R^{B8}$, $-OC(O)NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}C(O)OR^{B8}$, $-NR^{A8}C(O)NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}C(S)NR^{A8}R^{B8}$, $-S(O)_rR^{A8}$, $-S(O)_2OR^{A8}$, $-OS(O)_2R^{A8}$ и $-NR^{A8}S(O)_rR^{B8}$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

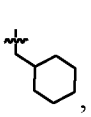
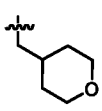
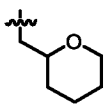
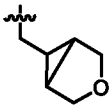
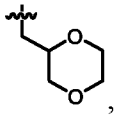
[172] Согласно другому варианту осуществления 8 настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления 1 – 7 или его фармацевтически приемлемой соли, где L_1 выбран из $-(CR^{C0}R^{D0})_u-$, $-(CR^{C0}R^{D0})_uO(CR^{C0}R^{D0})_t-$, $-(CR^{C0}R^{D0})_uNR^{A0}(CR^{C0}R^{D0})_t-$ и $-(CR^{C0}R^{D0})_uS(O)_r(CR^{C0}R^{D0})_t-$.

[173] Согласно другому варианту осуществления 9 настоящее изобретение относится к соединению согласно варианту осуществления 8 или его фармацевтически приемлемой соли, где L_1 выбран из -O-, -NH- и $-S(O)_r-$..

[174] Согласно другому варианту осуществления 10 настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления 1 – 9 или его фармацевтически приемлемой соли, где R^1 выбран из C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A1}R^{B1}$, $-OR^{A1}$, $-C(O)R^{A1}$, $-C(O)OR^{A1}$, $-OC(O)R^{A1}$, $-C(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}C(O)R^{B1}$, $-OC(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}C(O)OR^{B1}$, $-NR^{A1}C(O)NR^{A1}R^{B1}$ и $-S(O)_rR^{A1}$, где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

[175] Согласно другому варианту осуществления 11 настоящее изобретение относится к соединению согласно варианту осуществления 10 или его фармацевтически приемлемой соли, где R^1 выбран из C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил

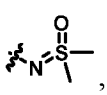
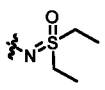
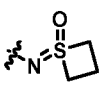
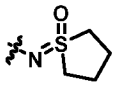
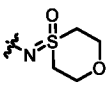
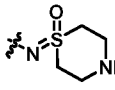
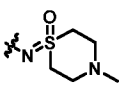
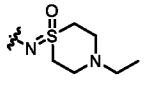
является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

[176] Согласно другому варианту осуществления 12 настоящее изобретение относится к соединению согласно варианту осуществления 11 или его фармацевтически приемлемой соли, где R^1 выбран из  ,  ,  ,  и  , которые являются незамещенными или замещенными по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

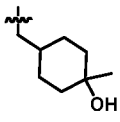
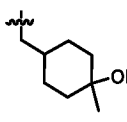
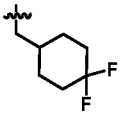
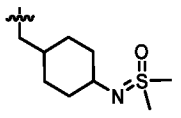
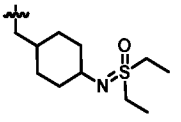
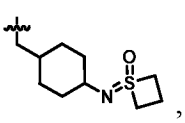
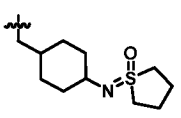
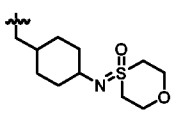
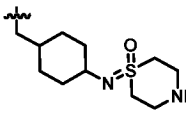
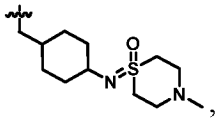
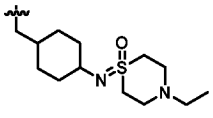
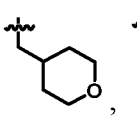
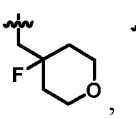
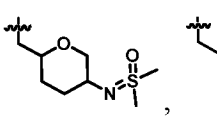
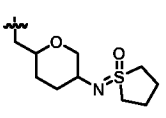
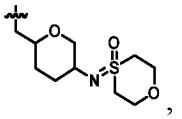
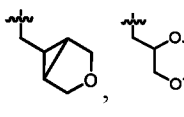
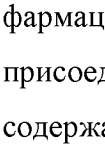
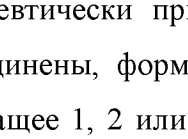
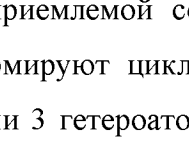
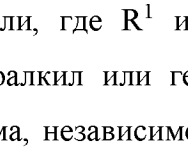
[177] Согласно другому варианту осуществления 13 настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления 1 – 12 или его фармацевтически приемлемой соли, где заместитель R^X в R^1 независимо выбран из C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, галогена, CN, NO_2, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)R^{a1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tN=S(O)R^{a1}R^{b1}$, где каждый алкил и циклоалкил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y.

[178] Согласно другому варианту осуществления 14 настоящее изобретение относится к соединению согласно варианту осуществления 13 или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R^{a1} и каждый R^{b1} независимо выбраны из водорода, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила и C_{2-10} алкинила, где каждый алкил, алкенил и алкинил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y;

или R^{a1} и R^{b1} вместе с атомом(атомами), к которому(которым) они присоединены, формируют гетероциклическое кольцо из 4-8 атомов, содержащее 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^Y.

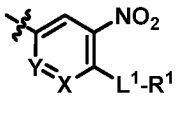
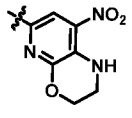
[179] Согласно другому варианту осуществления 15 настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления 1 – 14 или его фармацевтически приемлемой соли, где заместитель R^X в R^1 независимо выбран из OH, галогена, C_{1-10} алкила,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  .

[180] Согласно другому варианту осуществления 16 настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления 1 – 15 или его

фармацевтически приемлемой соли, где R^1 выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , и  .

[181] Согласно другому варианту осуществления 17 настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления 1 – 10 или его фармацевтически приемлемой соли, где R^1 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют циклоалкил или гетероциклическое кольцо из 5-8 атомов, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X.

[182] Согласно другому варианту осуществления 18 настоящее изобретение относится к соединению согласно варианту осуществления 17 или его фармацевтически приемлемой соли, где R^1 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют гетероциклическое кольцо из 5-6 атомов, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X.

[183] Согласно другому варианту осуществления 19 настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления 1 – 18 или его фармацевтически приемлемой соли, где подструктура  в формуле I' представляет собой  , где гетероциклическое кольцо, образованное R^1 и R^8, необязательно замещено 1, 2 или 3 группами R^X, где условное обозначение 〰 указывает на точку присоединения к оставшейся части молекулы.

[184] Согласно другому варианту осуществления 20 настоящее изобретение относится к соединению согласно варианту осуществления 19 или его фармацевтически приемлемой соли, где заместитель R^X в 5-6-членном гетероциклическом кольце независимо выбран из C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила,

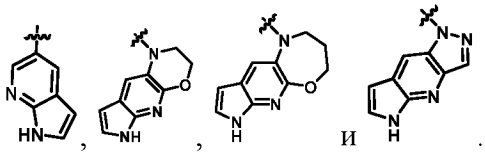
гетероарил-C_{1-4} алкила, галогена, CN, NO_2, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}R^{b1}$ и $-(CR^{c1}R^{d1})_tOR^{b1}$, где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y.

[185] Согласно другому варианту осуществления 21 настоящее изобретение относится к соединению согласно варианту осуществления 20 или его фармацевтически приемлемая соль, где заместитель R^X в 5-6-членном гетероциклическом кольце выбран из галогена, CN, NO_2, OH, C_{1-8} алкила, C_{3-8} циклоалкила и бензила.

[186] Согласно другому варианту осуществления 22 настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления 1 – 21 или его фармацевтически приемлемой соли, где L_2 выбран из $-(CR^{C0}R^{D0})_u-$, $-(CR^{C0}R^{D0})_uO(CR^{C0}R^{D0})_t-$ и $-(CR^{C0}R^{D0})_uNR^{A0}(CR^{C0}R^{D0})_t-$.

[187] Согласно другому варианту осуществления 23 настоящее изобретение относится к соединению согласно варианту осуществления 18 или его фармацевтически приемлемой соли, где L_2 выбран из связи и -O-.

[188] Согласно другому варианту осуществления 24 настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления 1 – 23 или его фармацевтически приемлемой соли, где R^2 выбран из гетероциклила и гетероарила, где каждый гетероциклил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

[189] Согласно другому варианту осуществления 25 настоящее изобретение относится к соединению согласно варианту осуществления 24 или его фармацевтически приемлемой соли, где R^2 выбран из  .

[190] Согласно другому варианту осуществления 26 настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления 1 – 25 или его фармацевтически приемлемой соли, где W выбран из $-CR^{10}-$, $-NR^{11}-$ и -O-.

[191] Согласно другому варианту осуществления 27 настоящее изобретение относится к соединению согласно варианту осуществления 26 или его фармацевтически приемлемой соли, где R^{10} и R^{11} независимо выбраны из водорода, C_{1-10} алкила и C_{3-10} циклоалкила, где каждый алкил и циклоалкил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

[192] Согласно другому варианту осуществления 28 настоящее изобретение относится к соединению согласно варианту осуществления 27 или его фармацевтически приемлемой соли, где R^{10} представляет собой H.

[193] Согласно другому варианту осуществления 29 настоящее изобретение относится к соединению согласно варианту осуществления 27 или его фармацевтически приемлемой соли, где R^{11} выбран из H, метила и этила.

[194] Согласно другому варианту осуществления 30 настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления 1 – 26 или его фармацевтически приемлемой соли, где «R^4 и R^{10}» или «R^4 и R^{11}» вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют C_{3-10} циклоалкил или гетероциклическое кольцо из 4-12 атомов, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X.

[195] Согласно другому варианту осуществления 31 настоящее изобретение относится к соединению согласно варианту осуществления 30 или его фармацевтически приемлемой соли, где «R^4 и R^{10}» или «R^4 и R^{11}» вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют C_{3-8} циклоалкил или гетероциклическое кольцо из 4-10 атомов, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X.

[196] Согласно другому варианту осуществления 32 настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления 1 – 31 или его фармацевтически приемлемой соли, где m1 и m2 независимо выбраны из 0 и 1.

[197] Согласно другому варианту осуществления 33 настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления 1 – 31 или его фармацевтически приемлемой соли, где R^3 представляет собой арил, где арил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

[198] Согласно другому варианту осуществления 34 настоящее изобретение относится к соединению согласно варианту осуществления 33 или его фармацевтически приемлемой соли, где R^3 представляет собой фенил, где фенил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

[199] Согласно другому варианту осуществления 35 настоящее изобретение относится к соединению согласно варианту осуществления 34 или его фармацевтически приемлемой соли, где заместитель R^X в R^3 выбран из C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, где каждый алкил и циклоалкил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y.

[200] Согласно другому варианту осуществления 36 настоящее изобретение относится к соединению согласно варианту осуществления 35 или его фармацевтически приемлемой соли, где заместитель R^X в R^3 выбран из метила, этила, изопропила и

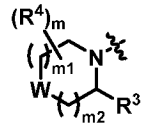
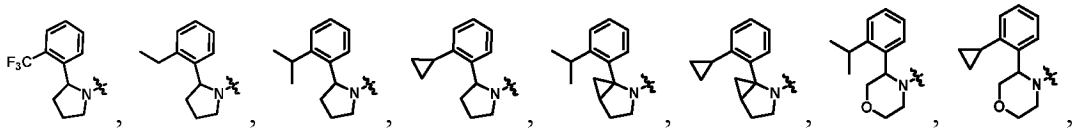
циклопропила, где каждый метил, этил, изопропил и циклопропил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена.

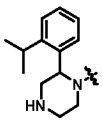
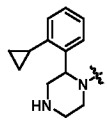
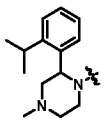
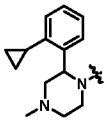
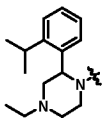
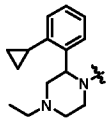
[201] Согласно другому варианту осуществления 37 настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления 1 – 36 или его фармацевтически приемлемой соли, где m выбран из 0, 1 и 2.

[202] Согласно другому варианту осуществления 38 настоящее изобретение относится к соединению согласно варианту осуществления 37 или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R^4 независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A4}R^{B4}$, $-OR^{A4}$, $-C(O)R^{A4}$, $-C(O)OR^{A4}$, $-OC(O)R^{A4}$, $-C(O)NR^{A4}R^{B4}$ и $-S(O)_rR^{A4}$, где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

[203] Согласно другому варианту осуществления 39 настоящее изобретение относится к соединению согласно варианту осуществления 38 или его фармацевтически приемлемой соли, где любые два из R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют C_{3-8} циклоалкил или гетероциклическое кольцо из 4-8 атомов, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X.

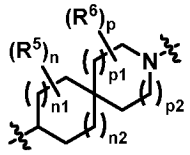
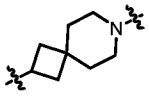
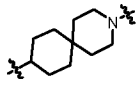
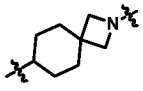
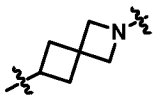
[204] Согласно другому варианту осуществления 40 настоящее изобретение относится к соединению согласно варианту осуществления 39 или его фармацевтически приемлемой соли, где любые два из R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют циклопропил, где циклопропил является незамещенным или замещен 1, 2 или 3 группами R^X.

[205] Согласно другому варианту осуществления 41 настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления 1 – 40 или его фармацевтически приемлемой соли, где подструктура формулы II'  в формуле I' выбрана из  ,

 ,  ,  ,  ,  и  , где условное обозначение 〰 указывает на точку присоединения к оставшейся части молекулы.

[206] Согласно другому варианту осуществления 42 настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления 1 – 41 или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R^5 и R^6 независимо выбраны из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, CN, NO_2, $-NR^{A7}R^{B7}$, $-OR^{A7}$ и $-C(O)R^{A7}$, где каждый алкил и циклоалкил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

[207] Согласно другому варианту осуществления 43 настоящее изобретение относится к соединению согласно варианту осуществления 41 или его фармацевтически приемлемой соли, где R^5 и R^6 представляют собой H.

[208] Согласно другому варианту осуществления 44 настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления 1 – 43 или его фармацевтически приемлемой соли, где подструктура формулы III'  в формуле I' выбрана из  ,  ,  b  , где условное обозначение 〰 указывает на точку присоединения к оставшейся части молекулы.

[209] Согласно другому варианту осуществления 45 настоящее изобретение относится к соединению согласно любому из вариантов осуществления 1 – 44 или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R^7 независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, CN, NO_2, $-NR^{A7}R^{B7}$, $-OR^{A7}$ и $-C(O)R^{A7}$, где каждый алкил и циклоалкил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

[210] Согласно другому варианту осуществления 46 настоящее изобретение относится к соединению согласно варианту осуществления 45 или его фармацевтически приемлемой соли, где R^7 представляет собой H.

[211] Согласно другому варианту осуществления 48 настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно любому из вариантов осуществления 1 – 47 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

[212] Согласно другому варианту осуществления 49 настоящее изобретение относится к способу лечения, облегчения или предупреждения состояния, которое отвечает на ингибирование Bcl-2, включающему в себя введение нуждающемуся в таком лечении субъекту эффективного количества соединения согласно любому из вариантов осуществления 1 – 47 или его фармацевтически приемлемой соли или содержащей их фармацевтической композиции, и необязательно в комбинации со вторым терапевтически средством.

[213] Согласно другому варианту осуществления 50 настоящее изобретение относится к применению соединения согласно любому из вариантов осуществления 1 – 47 или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения нарушения пролиферации клеток.

[214] Согласно еще одному из его аспектов, предложен набор, содержащий соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль; и инструкции, которые содержат одну или несколько форм информации, выбранных из группы, состоящей из указания болезненного состояния, при котором следует вводить композицию, информацию по хранению указанной композиции, информацию по дозированию и инструкции, касающиеся того, как вводить композицию. Согласно одному конкретному варианту, указанный набор включает в себя соединение в кратной дозированной форме.

[215] Согласно еще одному из его аспектов, предложено готовое изделие, содержащее соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль; и упаковочные материалы. Согласно одному варианту, упаковочный материал содержит контейнер для размещения соединения. Согласно одному конкретному варианту, контейнер содержит ярлык, указывающий на один или несколько представителей группы, состоящей из болезненного состояния, при котором следует вводить композицию, информации по хранению, информации по дозированию и/или инструкций, касающихся того, как вводить соединение. Согласно другому варианту, готовое изделие включает в себя соединение в кратной дозированной форме.

[216] Согласно другому из его аспектов, предложен способ терапии, включающий в себя введение соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

[217] Согласно другому из его аспектов, предложен способ ингибирования Bcl-2, включающий в себя приведение Bcl-2 в контакт с соединением, раскрытым в настоящем документе, или с его фармацевтически приемлемой солью.

[218] Согласно еще одному из его аспектов, предложен способ ингибирования Bcl-2, включающий в себя обеспечение присутствия соединения, раскрытого в настоящем документе, или с его фармацевтически приемлемой соли в организме субъекта с целью ингибирования Bcl-2 *in vivo*.

[219] Согласно другому из его аспектов, предложен способ ингибирования Bcl-2, включающий в себя введение субъекту первого соединения, которое преобразуется *in vivo* до второго соединения, где второе соединение ингибирует Bcl-2 *in vivo*, и второе соединение представляет собой соединение, соответствующее любому из приведенных выше вариантов осуществления и вариаций.

[220] Согласно другому из его аспектов, предложен способ лечения болезненного состояния, при котором Bcl-2 обладает активностью, которая способствует патологии и/или симптоматике болезненного состояния, причем указанный способ включает в себя обеспечение присутствия соединения, раскрытого в настоящем документе, или с его фармацевтически приемлемой соли в организме субъекта в терапевтически эффективном количестве для болезненного состояния.

[221] Согласно другому из его аспектов, предложен способ лечения болезненного состояния, при котором Bcl-2 обладает активностью, которая способствует патологии и/или симптоматике болезненного состояния, причем указанный способ включает в себя введение первого соединения субъекту, которое преобразуется *in vivo* до второго соединения, где второе соединение ингибирует Bcl-2 *in vivo*. Отмечается, что соединения согласно настоящему изобретению могут представлять собой первое или второе соединения.

[222] Согласно одному варианту каждого из представленных выше способов, болезненное состояние выбирают из группы, состоящей из злокачественных гиперпролиферативных нарушений (например, злокачественной опухоли головного мозга, легкого, сквамозно-клеточной злокачественной опухоли, злокачественной опухоли мочевого пузыря, желудка, поджелудочной железы, молочной железы, головы, шеи, почечно-клеточного рака, злокачественной опухоли почки, яичника, предстательной железы, колоректальной злокачественной опухоли, эпидермоидной злокачественной опухоли, злокачественной опухоли пищевода, яичка, гинекологической злокачественной опухоли и злокачественной опухоли щитовидной железы); незлокачественных гиперпролиферативных нарушений (например, доброкачественной гиперплазии кожи (например, псориаза), рестеноза и доброкачественной гипертрофии предстательной железы (BPH)); панкреатита; заболевания почек; боли; предупреждения имплантации бластоцитов; лечения заболеваний, связанных с васкулогенезом или ангиогенезом

(например, опухолевого ангиогенеза, острого и хронического воспалительного заболевания, такого как ревматоидный артрит, атеросклероз, воспалительное заболевание кишечника, заболеваний кожи, таких как псориаз, экзема и склеродермия, диабета, диабетической ретинопатии, ретинопатии недоношенности, возрастной макулярной дегенерации, гемангиомы, глиомы, меланомы, саркомы Капоши и злокачественной опухоли яичника, молочной железы, легкого, поджелудочной железы, предстательной железы, толстого кишечника и эпидермоидной злокачественной опухоли); астмы; хемотаксиса нейтрофилов (например, реперфузионного повреждения при инфаркте миокарда и инсульте и воспалительном артрите); септического шока; опосредованных Т-клетками заболеваний, при которых предположительно имеет значение иммуносупрессия (например, предупреждение отторжения трансплантата органа, реакции «трансплантат против хозяина», системной красной волчанки, рассеянного склероза и ревматоидного артрита); атеросклероза; ингибирования ответов кератиноцитов на смеси факторов роста; хронической обструктивной болезни легких (COPD) и других заболеваний.

[223] Согласно другому из его аспектов, предложен способ лечения болезненного состояния, при котором мутация в гене *Bcl-2* способствует патологии и симптоматике болезненного состояния, включая, например, меланомы, злокачественную опухоль легкого, злокачественную опухоль толстого кишечника и других типов опухолей.

[224] Согласно еще одному из его аспектов, настоящее изобретение относится к применению соединения согласно любому из представленных выше вариантов осуществления и вариаций в качестве лекарственного средства. Согласно еще одному из его аспектов, настоящее изобретение относится к применению соединения согласно любому из представленных выше вариантов осуществления и вариаций для производства лекарственного средства для ингибирования Bcl-2.

[225] Согласно другому из его аспектов, настоящее изобретение относится к применению соединения согласно любому из представленных выше вариантов осуществления и вариаций для производства лекарственного средства для лечения болезненного состояния, при котором Bcl-2 обладает активностью, способствующей патологии и/или симптоматике болезненного состояния.

Введение и фармацевтические композиции

[226] В общем, соединения согласно настоящему раскрытию будут вводиться в терапевтически эффективных количествах любым из обычных и приемлемых способов, известных в данной области техники, либо отдельно, либо в комбинации с одним или несколькими терапевтическими средствами. Терапевтически эффективное количество может широко варьировать в зависимости от тяжести заболевания, возраста и

относительного состояния здоровья субъекта, эффективности используемого соединения и других факторов, известных средним специалистам в данной области техники. Например, для лечения неопластических заболеваний и нарушений иммунной системы необходимая дозировка также будет варьировать в зависимости от способа введения, конкретного состояния, подлежащего лечению, и целевого эффекта.

[227] В целом, отмечается, что удовлетворительные результаты получают при системном применении в суточной дозе приблизительно от 0,001 приблизительно до 100 мг/кг массы тела, или в частности приблизительно от 0,03 до 2,5 мг/кг массы тела. Указанная суточная доза для крупных млекопитающих, например людей, вводимая подходящим образом, например, в виде разделенных доз до четырех раз в сутки или в форме замедленного введения, может варьировать в диапазоне приблизительно от 0,5 мг приблизительно до 2000 мг, или более конкретно приблизительно от 0,5 мг приблизительно до 1000 мг. Подходящие стандартные лекарственные формы для перорального введения содержат приблизительно от 1 до 50 мг активного ингредиента.

[228] Соединения согласно настоящему раскрытию могут вводиться в виде фармацевтических композиций общепринятым путем: например, энтерально, например, перорально, например, в форме таблеток или капсул; парентерально, например, в форме инъецируемых растворов или суспензий; или местно, например, в форме лосьонов, гелей, мазей или кремов, или в виде назальной формы или в форме суппозитория.

[229] Фармацевтические композиции, содержащие соединение согласно настоящему раскрытию в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли в сочетании по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем, могут быть изготовлены общепринятым способом посредством процессов смешивания, гранулирования, нанесения покрытия, растворения или лиофилизации. Например, фармацевтические композиции, содержащие соединение согласно настоящему раскрытию в сочетании по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем, могут быть изготовлены общепринятым способом посредством смешивания с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Стандартные лекарственные формы для перорального введения содержат, например, приблизительно от 0,1 мг приблизительно до 500 мг активного вещества.

[230] Согласно одному варианту осуществления фармацевтические композиции представляют собой растворы активного ингредиента, включая суспензии или дисперсии, такие как изотонические водные растворы. В случае лиофилизированных композиций, содержащих активный ингредиент отдельно или вместе с носителем, таким как маннит, дисперсии или суспензии могут быть приготовлены перед применением.

Фармацевтические композиции могут быть стерилизованы и/или могут содержать адъюванты, такие как консерванты, стабилизаторы, увлажнители или эмульгаторы, усилители растворимости, соли для регулирования осмотического давления и/или буферы. Подходящие консерванты включают в себя без ограничения антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, или бактерицидные средства, такие как сорбиновая кислота или бензойная кислота. Растворы или суспензии могут дополнительно содержать средства, увеличивающие вязкость, включая без ограничения карбоксиметилцеллюлозу натрия, карбоксиметилцеллюлозу, декстран, поливинилпирролидон, желатины, или солюбилизаторы, например Tween 80 (полиоксиэтилен (20) сорбитана моноолеат).

[231] Суспензии в масле могут содержать в качестве масляного компонента растительные, синтетические или полусинтетические масла, стандартные для инъекционных целей. Примеры включают в себя без ограничения жидкие сложные эфиры жирных кислот, которые содержат в качестве кислотного компонента длинноцепочечную жирную кислоту, содержащую 8-22 атомов углерода, или согласно некоторым вариантам осуществления, 12-22 атомов углерода. Подходящие жидкие сложные эфиры жирных кислот включают в себя без ограничения лауриновую кислоту, тридекановую кислоту, миристиновую кислоту, пентадекановую кислоту, пальмитиновую кислоту, маргариновую кислоту, стеариновую кислоту, арахиновую кислоту, бегеновую кислоту или соответствующие ненасыщенные кислоты, например олеиновую кислоту, элаидиновую кислоту, эруковую кислоту, брассидиновую кислоту и линолевую кислоту, и при желании могут содержать антиоксиданты, например, витамин Е, 3-каротин или 3,5-ди-*трет*-бутилгидрокситолуол. Спиртовой компонент указанных сложных эфиров жирных кислот может содержать шесть атомов углерода и может являться одновалентным или поливалентным, например, одно-, двух- или трехвалентным спиртом. Подходящие спиртовые компоненты включают в себя без ограничения метанол, этанол, пропанол, бутанол или пентанол или их изомеры; гликоль и глицерин.

[232] Другие подходящие сложные эфиры жирных кислот включают в себя без ограничения этилолеат, изопропилмиристат, изопропилпальмитат LABRAFIL® M 2375 (полиоксиэтиленглицерин), LABRAFIL® M 1944 CS (ненасыщенные полигликолизированные глицериды, полученные путем алкоголиза масла из косточек абрикоса и содержащие глицериды и сложный эфир полиэтиленгликоля), LABRASOL™ (насыщенные полигликолизированные глицериды, полученные путем алкоголиза ТСМ и содержащие глицериды и сложный эфир полиэтиленгликоля; все доступные от GaKefosse, France), и/или MIGLYOL® 812 (триглицерид насыщенных жирных кислот с длиной цепи от С8 до С12 производства Hüls AG, Germany), и растительные масла, такие как хлопковое

масло, миндальное масло, оливковое масло, касторовое масло, кунжутное масло, соевое масло или арахисовое масло.

[233] Фармацевтические композиции для перорального введения могут быть получены, например, путем комбинирования активного ингредиента с одним или несколькими твердыми носителями и, при желании, гранулирования конечной смеси, и обработки смеси или гранул путем включения в состав дополнительных вспомогательных веществ, с получением таблеток или ядер таблеток.

[234] Подходящие носители включают в себя без ограничения наполнители, такие как сахара, например, лактозу, сахарозу, маннит или сорбит, препараты целлюлозы и/или фосфаты кальция, например, трикальция фосфат или дикальция фосфат, а также связующие вещества, такие как крахмалы, например, кукурузный, пшеничный, рисовый или картофельный крахмал, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия и/или поливинилпирролидон и/или при желании разрыхлители, такие как вышеупомянутые крахмалы, карбоксиметилкрахмал, перекрестно-связанный поливинилпирролидон, альгиновую кислота или ее соль, такую как альгинат натрия. Дополнительные вспомогательные вещества включают в себя без ограничения стабилизаторы текучести и лубриканты, например, кремниевую кислоту, тальк, стеариновую кислоту или ее соли, такие как стеарат магния или кальция, и/или полиэтиленгликоль или его производные.

[235] Ядра таблеток могут быть снабжены подходящими, необязательно кишечно-растворимыми, покрытиями путем использования *inter alia* концентрированных растворов сахаров, которые могут содержать аравийскую камедь, тальк, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, или растворов для формирования покрытия в подходящих органических растворителях или смесях растворителей, или для получения кишечно-растворимых покрытий, растворов из подходящих препаратов целлюлозы, таких как ацетатфталат целлюлозы или фталат гидроксипропилметилцеллюлозы. Красители или пигменты могут быть добавлены в таблетки или покрытия таблеток, например, для целей идентификации или для определения разных доз активного ингредиента.

[236] Фармацевтические композиции для перорального введения также могут включать в себя твердые капсулы, содержащие желатин, или мягкие герметизированные капсулы, содержащие желатин и пластификатор, такой как глицерин или сорбит. Твердые капсулы могут содержать активный ингредиент в форме гранул, например, в смеси с наполнителями, такими как кукурузный крахмал, связующими веществами и/или глидантами, такими как тальк или стеарат магния, и необязательно со стабилизаторами. В мягких капсулах активный ингредиент может быть растворен или суспендирован в

подходящих жидких вспомогательных веществах, таких как жирные масла, парафиновое масло или жидкие полиэтиленгликоли, или сложные эфиры жирных кислот и этилен- или пропиленгликоля, к которым также могут быть добавлены стабилизаторы и детергенты, например, типа сложного эфира жирной кислоты и полиоксиэтиленсорбитана.

[237] Фармацевтические композиции, подходящие для ректального введения, представляют собой, например, суппозитории, содержащие сочетание активного ингредиента и основания суппозиториев. Подходящие основания суппозиториев представляют собой, например, натуральные или синтетические триглицериды, парафиновые углеводороды, полиэтиленгликоли или высшие алкановые спирты.

[238] Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, могут содержать водные растворы активного ингредиента в водорастворимой форме, например, в виде водорастворимой соли, или водные инъецируемые суспензии, которые содержат вещества-усилители вязкости, например, карбоксиметилцеллюлозу натрия, сорбит и/или декстран, и при желании стабилизаторы. Активный ингредиент, необязательно вместе со вспомогательными веществами, также может находиться в форме лиофилизата, и перед парентеральным введением может быть приготовлен в виде раствора путем добавления подходящих растворителей. В качестве инфузионных растворов также могут применяться такие растворы, как используемые, например, для парентерального введения. Производство инъецируемых препаратов, как например заполнение ампул или флаконов и герметизацию контейнеров, обычно проводят в стерильных условиях.

[239] Настоящее раскрытие также относится к фармацевтической комбинации, например к набору, содержащему a) первое средство, которое представляет собой раскрытое в настоящему документе соединение согласно настоящему раскрытию в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, и b) по меньшей мере одно совместно применяемое средство. Такой набор может содержать инструкции по его введению.

Комбинированные виды терапии

[240] Соединения или фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему раскрытию могут быть введены в качестве монотерапии или совместно с другим терапевтическим средством или средствами.

[241] Например, терапевтическая эффективность одного из соединений, описанных в настоящем документе, может быть усилена путем введения адъюванта (т. е., адъювант сам по себе может обладать лишь минимальным терапевтическим эффектом, но в сочетании с другим терапевтическим средством суммарный терапевтический эффект для

индивидуума усиливается). Или иначе, исключительно в качестве примера, испытываемый индивидуумом эффект может быть усилен путем введения одного из соединений, описанных в настоящем документе, с другим терапевтическим средством, которое также обладает терапевтическим эффектом. Исключительно в качестве примера, при лечении подагры, включающем в себя введение одного из соединений, описанных в настоящем документе, усиление терапевтического эффекта может быть также получено в результате обеспечения индивидуума другим терапевтическим средством против подагры. Или иначе, исключительно в качестве примера, если один из побочных эффектов, испытываемых индивидуумом после получения одного из соединений, описанных в настоящем документе, представляет собой тошноту, то может быть целесообразным введение средства против тошноты в комбинации с соединением. Или иначе, дополнительный вид или виды терапии включают в себя без ограничения физиотерапию, психотерапию, лучевую терапию, применение компрессов в пораженной заболеванием области, отдых, изменение рациона питания, и т. п. Вне зависимости от подвергаемого лечению заболевания, нарушения или состояния, суммарный эффект, испытываемый индивидуумом, может быть суммарным эффектом двух видов терапии, или индивидуум может испытывать синергический эффект.

[242] В тех случаях, когда соединения, описанные в настоящем документе, вводят в комбинации с другими терапевтическими средствам, соединения, описанные в настоящем документе, могут вводиться в той же самой фармацевтической композиции, что и другие терапевтические средства, или, вследствие разных физических и химических характеристик, могут вводиться разными путями. Например, соединения, описанные в настоящем документе, могут вводиться перорально для получения и поддержания их хороших уровней в крови, тогда как другое терапевтическое средство может вводиться внутривенно. Поэтому, соединения, описанные в настоящем документе, могут вводиться одновременно, последовательно или в виде доз, отдельных от других терапевтических средств.

Примеры

[243] Различные способы могут быть разработаны для синтеза соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Типовые способы синтеза соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли приведены в разделе «Примеры». Тем не менее, следует отметить, что соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль также могут быть синтезированы другими способами синтеза, разработанными другими лицами.

[244] С готовностью следует учитывать, что определенные соединения формулы (I) содержат связи с другими атомами, что наделяет соединение конкретной стереохимией (например, хиральные центры). Признается, что синтез соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли может приводить к формированию смесей из различных стереоизомеров (энантиомеров, диастереоизомеров). Если конкретная стереохимия не указана, то предполагается, что раскрытие соединения охватывает все возможные различные стереоизомеры.

[245] Соединение формулы (I) также может быть получено в фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли, например, путем осуществления взаимодействия по меньшей мере одного соединения в форме свободного основания с фармацевтически приемлемой неорганической или органической кислотой. В качестве альтернативы, фармацевтически приемлемая основно-аддитивная соль по меньшей мере одного соединения формулы (I) может быть получена, например, путем осуществления взаимодействия по меньшей мере одного соединения в форме свободной кислоты с фармацевтически приемлемым неорганическим или органическим основанием. Неорганические и органические кислоты и основания, подходящие для получения фармацевтически приемлемых солей формулы (I), описаны в разделе «Определения» настоящей заявки. В качестве альтернативы, солевые формы соединений формулы (I) могут быть получены с использованием солей исходных веществ или промежуточных соединений.

[246] Соединения формулы (I) в формах свободной кислоты или свободного основания могут быть получены из соответствующей формы основно-аддитивной соли или кислотно-аддитивной соли. Например, соединение формулы (I) в форме кислотно-аддитивной соли может быть преобразовано до его соответствующего свободного основания путем обработки подходящим основанием (например, раствором гидроксида аммония, гидроксида натрия, и т. п.). Соединение формулы (I) в форме основно-аддитивной соли может быть преобразовано до его соответствующей свободной кислоты, например, путем обработки подходящей кислотой (например, хлористоводородной кислотой, и т. д.).

[247] N-оксиды соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли могут быть получены способами, известными специалистами в данной области техники. Например, N-оксиды могут быть получены путем обработки неокисленной формы соединения формулы (I) окислителем (например, трифторперуксусной кислотой, пермалеиновой кислотой, пербензойной кислотой, перуксусной кислоты, *мета*-хлорпероксибензойной кислотой, и т. п.) в подходящем инертном органическом

растворителе (например, в галогенированном углеводороде, таком как дихлорметан) приблизительно при 0 – 80°C. В качестве альтернативы, N-оксиды соединений формулы (I) могут быть получены из N-оксида соответствующего исходного вещества.

[248] Соединения формулы (I) в неокисленной форме могут быть получены из N-оксидов соединений формулы (I), например, путем обработки восстановителем (например, серой, диоксидом серы, трифенилфосфином, боргидридом лития, боргидридом натрия, трихлоридом фосфора, трибромидом фосфора, и т. п.) в подходящем инертном органическом растворителе (например, в ацетонитриле, этаноле ,водном диоксане, и т. п.) при 0 – 80°C.

[249] Защищенные производные соединений формулы (I) могут быть получены способами, известными средним специалистам в данной области техники. Подробное описание методик, применимых для введения защитных групп и их удаления, приведено в документе T.W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

[250] Используемые в настоящем документе символы и условные обозначения, приведенные в процессах, схемах и примерах, согласуются с таковыми, используемыми в современной научной литературе, например, в Journal of the American Chemical Society или Journal of Biological Chemistry. Если не указано иное, то для обозначения остатков аминокислот, как правило, используются стандартные однобуквенные или трехбуквенные условные обозначения, которые считают находящимися в L-конфигурации. Если не указано иное, то все исходные вещества были получены от коммерческих поставщиков и использовались без дополнительной очистки. Например, в примерах и по всему тексту раскрытия могут использоваться следующие условные обозначения: г (граммы); мг (миллиграммы); л (литры); мл (миллилитры); мкл (микролитры); фунт./кв. дюйм (фунты на квадратный дюйм); М (молярный); мМ (миллимолярный); в/в (внутривенный); Гц (Герц); МГц (мегагерц); моль (моли); ммоль (миллимоли); к.т. (комнатная температура); мин (минуты); ч (часы); т. пл. (точка плавления); TLC (тонкослойная хроматография); Rt (время удерживания); RP (обращенная фаза); MeOH (метанол); i-PrOH (изопропанол); TEA (триэтиламин); TFA (трифторуксусная кислота); TFAA (трифторуксусный ангидрид); THF (тетрагидрофуран); DMSO (диметилсульфоксид); EtOAc (этилацетат); DME (1,2-диметоксиэтан); DCM (дихлорметан); DCE (дихлорэтан); DMF (N,N-диметилформамид); DMPU (N,N'-диметилпропиленмочевина); CDI (1,1-карбонилдиимидазол); IBCF (изобутилхлороформиат); HOAc (уксусная кислота); HOSu (N-гидроксисукцинимид); HOBT (1-гидроксибензотриазол); Et_2O (диэтиловый эфир); EDCI (гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида); BOC (*трет*-бутилоксикарбонил); FMOC (9-

флуоренилметоксикарбонил); DCC (дициклогексилкарбодиимид); CBZ (бензилоксикарбонил); Ac (ацетил); атм (атмосферы); TMSE (2-(триметилсилил)этил); TMS (триметилсилил); TIPS (триизопропилсилил); TBS (t-бутилдиметилсилил); DMAP (4-диметиламинопиридин); Me (метил); OMe (метокси); Et (этил); tBu (*трет*-бутил); HPLC (жидкостная хроматография высокого давления); BOP (бис(2-оксо-3-оксазолидинил)-фосфинхлорид); TBAF (тетра-*н*-бутиламмония фторид); m-CPBA (*мета*-хлорпербензойная кислота).

Например, последующие условные обозначения в Таблице 1 могут использоваться в примерах и по всему тексту раскрытия.

[251] Ссылки на эфир или Et_2O относятся к диэтиловому эфиру; солевой раствор относится к насыщенному водному раствору NaCl. Если не указано иное, то все значения температуры выражены в °C (градусах Цельсия). Если не указано иное, то все реакции проводятся в условиях инертной атмосферы и при к.т.

[252] Спектры ^{1}H-ЯМР регистрировали на Varian Mercury Plus 400. Химические сдвиги выражены в миллионных долях (м. д.). Постоянные взаимодействия приведены в Герцах (Гц). Паттерны расщепления описывают наблюдаемые мультиплетности и обозначаются как с (синглет), д (дублет), т (триплет), кв (квартет), м (мультиплет) и ушир. (уширенный).

[253] Масс-спектры низкого разрешения (MS) и данные по чистоте соединений получали на одноквадрупольной LC/MS-системе Shimadzu, оснащенной источником ионизации электрораспылением (ESI), УФ-детектором (220 и 254 нм) и испарительным детектором светорассеяния (ELSD). Тонкослойную хроматографию проводили на 0,25 мм пластинах с силикагелем Superchemgroup (60F-254), визуализируя УФ-светом, 5% этанольным раствором фосфорномолибденовой кислоты, нингидрином или раствором *пара*-анисового альдегида. Колоночную флэш-хроматографию проводили на силикагеле (200-300 меш, отделение Qingdao Haiyang Chemical Co., Ltd).

Схемы синтеза

[254] Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль могут быть синтезированы в соответствии с целым рядом схем реакций. Некоторые иллюстративные схемы приведены ниже и в разделе «Примеры». Другие схемы реакций могут быть без труда разработаны специалистами в данной области техники с учетом настоящего раскрытия.

[255] В реакциях, описанных далее в настоящем документе, может быть необходимо защитить реакционноспособные функциональные группы, например, гидроксильную, амино, имино, тио или карбоксильную группы, если они требуются в

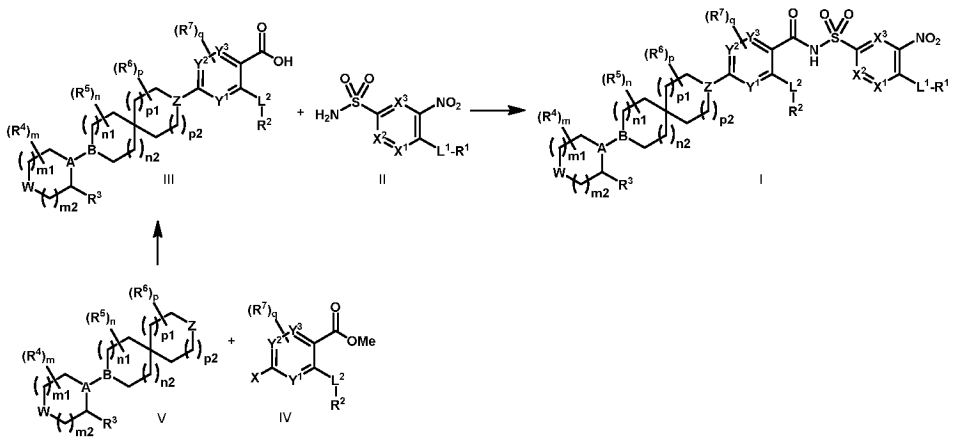
конечном продукте, для предупреждения их нежелательного участия в реакциях. Традиционные защитные группы могут использоваться в соответствии со стандартной практикой, например, см. документ T.W. Greene and P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991.

[256] Способы синтеза для получения соединений согласно настоящему изобретению проиллюстрированы на последующих Схемах и Примерах. Исходные вещества являются коммерчески доступными или могут быть получены в соответствии с методиками, известными из уровня техники или проиллюстрированными в настоящем документе.

[257] Промежуточные соединения, представленные на последующих схемах, либо являются известными из литературы, либо могут быть получены целым рядом способов, знакомых специалистам в данной области техники.

[258] В качестве иллюстрации, один подход к синтезу соединений формулы I согласно настоящему раскрытию представлен на Схеме 1. Как представлено на Схеме, соединения формулы I могут быть разобраны на промежуточные соединения II – V, которые либо являются коммерчески доступными, либо известными из литературы. Промежуточные соединения формулы III могут быть получены путем сочетания соединения IV с промежуточным соединением V с использованием реакций нуклеофильного замещения или катализируемых металлами переменной валентности реакций кросс-сочетания, известных из литературы. Путем сочетания промежуточных соединений формулы III с промежуточными соединениями формулы II получают соединения формулы I в процессе реакции конденсации.

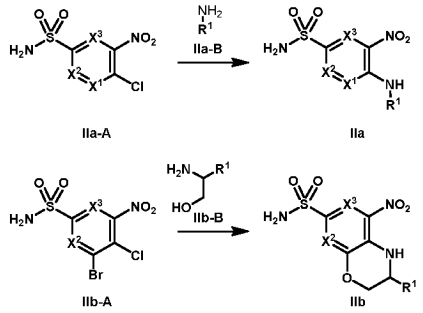
Схема 1



[259] В качестве иллюстрации получения промежуточных соединений формулы II, на Схеме 2 представлен путь получения промежуточных соединений IIa и IIb. Используя в качестве исходного вещества коммерчески доступное соединение IIa-A,

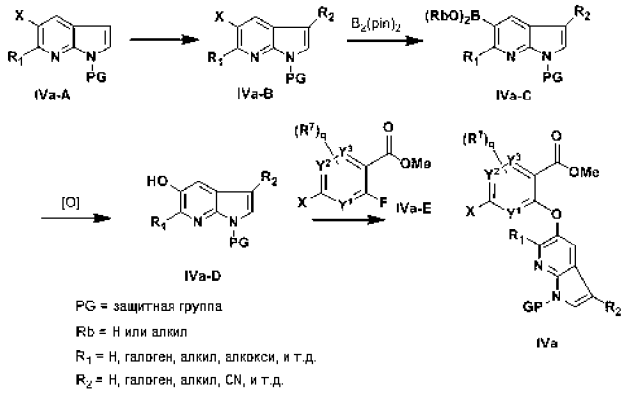
соединение IIa может быть получено путем осуществления взаимодействия с соединением IIa-B в процессе реакций нуклеофильного замещения. По аналогии, промежуточные соединения формулы IIb могут быть получены из соединения IIb-A посредством последовательности реакции нуклеофильного кросс-сочетания с последующей внутримолекулярной циклизацией с использованием катализируемых металлом реакций сочетания, таких как реакция Бухвальда, или других условий, известных из литературы.

Схема 2



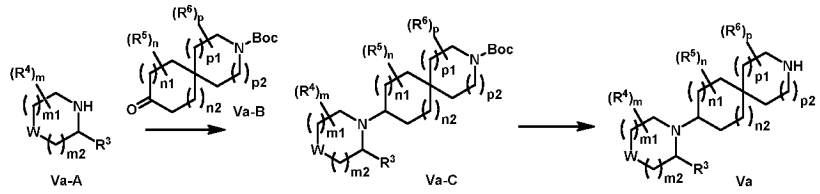
[260] В качестве иллюстрации синтеза промежуточных соединений формулы IV, на Схеме 3 отображен один из подходов к синтезу соединений формулы IVa. Используя в качестве исходного вещества соединение IVa-A, которое либо является коммерчески доступным, либо известно из литературы, соединение IVa-D может быть получено путем преобразования галогеновой группы в соединении IVa-A в гидроксильную группу. Посредством кросс-сочетания соединения IVa-D с соединением IVa-E в реакции нуклеофильного вытеснения получают промежуточные соединения формулы IVa.

Схема 3



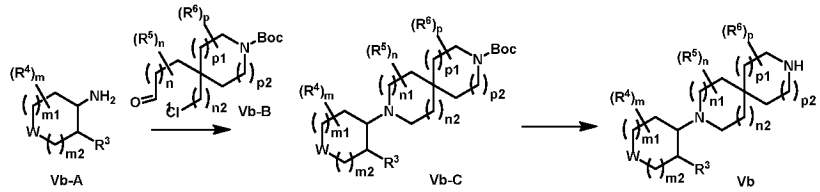
[261] В качестве иллюстрации синтеза соединений формулы V, на Схеме 4 отображен один из подходов к синтезу соединений формулы Va. Промежуточное соединение Va может быть получено из соединения Va-A, которое либо является коммерчески доступным, либо известно из литературы, посредством последовательности реакций восстановления/аминирования и снятия защиты.

Схема 4



[262] В качестве иллюстрации синтеза соединений формулы V, на Схеме 5 отображен один из подходов к синтезу промежуточного соединения Vb. Используя в качестве исходного вещества соединение Vb-A, которое либо является коммерчески доступным, либо известно из литературы, промежуточные соединения формулы Vb могут быть получены посредством трехстадийной последовательности реакций восстановления/аминирования внутримолекулярного, SN_2 нуклеофильного вытеснения и снятия защитных групп.

Схема 5



[263] В некоторых случаях, порядок осуществления вышеизложенных схем реакций может быть изменен для способствования протеканию реакции или для избегания нежелательных продуктов реакций. Последующие примеры представлены с той целью, чтобы настоящее изобретение стало понятным с большей полнотой. Приведенные примеры являются исключительно иллюстративными и никоим образом не должны истолковываться как ограничивающие настоящее изобретение.

Получение промежуточных соединений

Промежуточное соединение A

[264] (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)-пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензойная кислота (Промежуточное соединение A)



[265] (R,E)-N-(2-бромбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид (A-1)

[266] Смесь 2-бромбензальдегида (1,0 г, 5,0 ммоль), (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,69 г, 5,6 ммоль) и Cs_2CO_3 (1,1 г, 3,5 ммоль) в DCM (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали и экстрагировали EtOAc, экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали методом колоночной хроматографии, элюируя PE/EtOAc (30:1~20:1) с получением указанного в заголовке соединения, (R,E)-N-(2-бромбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (A-1). MS-ESI (m/z): 288 $[M+1]^+$.

[267] (R)-N-((S)-1-(2-бромфенил)-3-(1,3-диоксан-2-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (A-2)

[268] К раствору (R,E)-N-(2-бромбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (A-1) (1,3 г, 4,5 ммоль) в THF (30 мл) при -78°C добавляли (2-(1,3-диоксан-2-ил)этил)магнийбромид (0,5 M, 27 мл, 13,0 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Затем, смесь вливали в раствор NH_4Cl (50 мл). Смесь экстрагировали EtOAc, экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали методом колоночной хроматографии, элюируя DCM/MeOH (30:1) с получением указанного в заголовке соединения (R)-N-((S)-1-(2-бромфенил)-3-(1,3-диоксан-2-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (A-2). MS-ESI (m/z): 404 $[M+1]^+$.

[269] (S)-2-(2-бромфенил)пирролидин (A-3)

[270] К раствору (R)-N-((S)-1-(2-бромфенил)-3-(1,3-диоксан-2-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (A-2) (9,5 г, 2,3 ммоль) в HCl (4 M, в диоксане) (100 мл) при 25°C добавляли HCl (конц., 15 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 2,5 ч. Затем, порциями добавляли $NaBH_4$ (1,8 г, 4,6 ммоль). Затем, добавляли MeOH (50 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем, смесь вливали в лед (200 г). Смесь экстрагировали EtOAc, экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, (S)-2-(2-бромфенил)пирролидина (A-3). MS-ESI (m/z): 226 $[M+1]^+$.

[271] (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)-пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензойная кислота (Промежуточное соединение A)

[272] (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)-пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензойную кислоту (A) получали в соответствии со способом, описанным в документе WO 2019210828.

Промежуточное соединение B

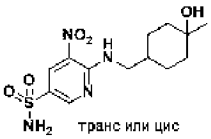
[273] (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензойная кислота (Промежуточное соединение B)



[274] (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензойную кислоту (B) получали в соответствии со способом, описанным в документе WO 2019210828.

Промежуточное соединение C

[275] 6-(((4-Гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-сульфонамид (Промежуточное соединение C-a и C-b)



[276] 6-Амино-5-нитропиридин-3-сульфоновая кислота (C-1)

[277] Раствор 6-аминопиридин-3-сульфоновой кислоты (3,5 г, 20 ммоль) в конц. H_2SO_4 (14 мл) нагревали до 50°C. Затем, медленно по каплям добавляли дымящую HNO_3. Смесь перемешивали при 50°C в течение 1,5 ч. Затем, смесь вливали в воду со льдом (50 мл) и фильтровали с получением указанного в заголовке соединения, 6-амино-5-нитропиридин-3-сульфоновой кислоты (C-1). MS-ESI (m/z): 220 $[M+1]^+$.

[278] 6-Гидрокси-5-нитропиридин-3-сульфоновая кислота (C-2)

[279] К суспензии 6-амино-5-нитропиридин-3-сульфоновой кислоты (C-1) (2,00 г, 9,13 ммоль) в 3н HCl (35 мл) при 0°C добавляли раствор $NaNO_2$ (0,945 мг, 13,7 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Затем, нагревали до 100°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, 6-гидрокси-5-нитропиридин-3-сульфоновой кислоты (C-2). MS-ESI (m/z): 221 $[M+1]^+$.

[280] 6-Хлор-5-нитропиридин-3-сульфонилхлорид (C-3)

[281] К раствору 6-гидрокси-5-нитропиридин-3-сульфоновой кислоты (C-2) (2,00 г, 9,13 ммоль) в сульфолане (20 мл) при 25°C добавляли $POCl_3$ (10 мл). Смесь перемешивали при 110°C в течение 18 ч. Затем, смесь вливали в лед (200 г). Смесь экстрагировали DCM, экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, 6-хлор-5-нитропиридин-3-сульфонилхлорида (C-3).

[282] 6-Хлор-5-нитропиридин-3-сульфонамид (C-4)

[283] Раствор 6-хлор-5-нитропиридин-3-сульфонилхлорида (C-3) (0,701 г, 2,74 ммоль) в THF (14 мл) при -10°C добавляли 37% гидроксид аммония. Смесь перемешивали при -10°C в течение 0,5 ч. Затем, смесь экстрагировали DCM, экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, 6-хлор-5-нитропиридин-3-сульфонамида (C-4). MS-ESI (m/z): 238$[M+1]^+$.

[284] Бензил((1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)карбамат (C-5)

[285] К раствору (1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)метанамина (0,092 г, 0,54 ммоль) и TEA (0,082 г, 0,81 ммоль) в DCM (3 мл) при 0°C добавляли бензилхлороформиат (0,111 г, 0,65 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Затем, смесь экстрагировали DCM, экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, бензил((1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)карбамата (C-5). MS-ESI (m/z): 306 $[M+1]^+$.

[286] Бензил((4-оксоциклогексил)метил)карбамат (C-6)

[287] К раствору бензил((1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)метил)карбамата (C-5) (0,10 г, 0,33 ммоль) в THF (1 мл) добавляли 2н HCl (1 мл). Смесь перемешивали при 40°C в течение 2,5 ч. Затем, смесь экстрагировали EA, экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, бензил((4-оксоциклогексил)метил)карбамата (C-6). MS-ESI (m/z): 262 $[M+1]^+$.

[288] Бензил((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)карбамат (C-7)

[289] К раствору бензил((4-оксоциклогексил)метил)карбамата (C-6) (0,26 г, 1,0 ммоль) в THF (4 мл) при -70°C добавляли метил магнийбромид (3 M, 1 мл). Смесь перемешивали при -70°C в течение 2,5 ч. Затем, смесь гасили добавлением раствора NH_4Cl, экстрагировали EA, экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, бензил((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)карбамата (C-7). MS-ESI (m/z): 278 $[M+1]^+$.

[290] 4-(Аминометил)-1-метилциклогексан-1-ол (C-8)

[291] К раствору бензил((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)карбамата (C-7) (0,223 г, 0,805 ммоль) в CH_3OH (8 мл) при к.т. добавляли 10% Pd/C (67 мг). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч в атмосфере H_2. Смесь фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, 4-(аминометил)-1-метилциклогексан-1-ола (C-8). MS-ESI (m/z): 144 $[M+1]^+$.

[292] 6-(((4-Гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-сульфонамид (C-a)

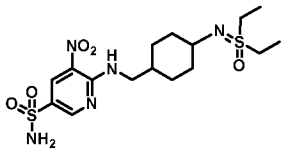
[293] К раствору 4-(аминометил)-1-метилциклогексан-1-ола (C-8) (0,070 г, 0,49 ммоль) и 6-хлор-5-нитропиридин-3-сульфонамида (C-4) (0,116 г, 0,49 ммоль) в CH_3CN (1 мл) при к.т. добавляли DIPEA (0,095 г, 0,74 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Затем, смесь экстрагировали EA, экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом препаративной TLC (верхнее пятно) с получением указанного в заголовке соединения, 6-(((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-сульфонамида (C-a). MS-ESI (m/z): 345 $[M+1]^+$.

[294] 6-(((4-Гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-сульфонамид (C-b)

[295] К раствору 4-(аминометил)-1-метилциклогексан-1-ола (C-8) (0,070 г, 0,49 ммоль) и 6-хлор-5-нитропиридин-3-сульфонамида (C-4) (0,116 г, 0,49 ммоль) в CH_3CN (1 мл) при к.т. добавляли DIPEA (0,095 г, 0,74 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Затем, смесь экстрагировали EA, экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом препаративной TLC (нижнее пятно) с получением указанного в заголовке соединения, 6-(((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-сульфонамида (C-b). MS-ESI (m/z): 345 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение D

[296] 6-(((4-((Диэтил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)амино)циклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-сульфонамид (D)



[297] Диэтил(имино)-λ^6-сульфанон (D-1)

[298] Указанное в заголовке соединение, диэтил(имино)-λ^6-сульфанон (D-1), получали с использованием способа, описанного в документе WO 2008/141843 (A1).

[299] Этил-4-((диэтил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)амино)циклогексан-1-карбоксилат (D-2)

[300] Смесь диэтил(имино)-λ^6-сульфанона (D-1) (310 мг, 2,56 ммоль) и этил-4-оксоциклогексан-1-карбоксилата (1,30 г, 7,68 ммоль) в DCE (10 мл) перемешивали при к.т. в течение 15 мин, и добавляли $NaBH(OAc)_3$ (1,82 г, 8,60 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением

насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ (15 мл), и экстрагировали смесь DCM (3 × 30 мл). Экстракты промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии, элюируя DCM/MeOH (15:1) с получением указанного в заголовке соединения, этил-4-((диэтил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)-амино)циклогексан-1-карбоксилата (D-2). MS-ESI (m/z): 276 $[M+1]^+$.

[301] Диэтил((4-(гидроксиметил)циклогексил)имино)-λ^6-сульфанон (D-3)

[302] Смесь этил-4-((диэтил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)амино)циклогексан-1-карбоксилата (D-2) (205 мг, 0,745 ммоль) и $LiAlH_4$ (142 мг, 3,73 ммоль) в THF (5 мл) перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением 10% NaOH (165 мкл) и воды (165 мкл). Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат. Остаток очищали методом колоночной хроматографии, элюируя DCM/MeOH (50:1~12:1) с получением указанного в заголовке соединения, диэтил((4-(гидроксиметил)циклогексил)имино)-λ^6-сульфанона (D-3). MS-ESI (m/z): 234 $[M+1]^+$.

[303] (4-((Диэтил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)амино)циклогексил)-метилметансульфонат (D-4)

[304] Смесь диэтил((4-(гидроксиметил)циклогексил)имино)-λ^6-сульфанона (D-3) (46 мг, 0,197 ммоль), MsCl (18 мкл, 0,237 ммоль) и TEA (33 мкл, 0,237 ммоль) в DCM (3 мл) перемешивали при к.т. в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ (15 мл), и экстрагировали смесь DCM (3 × 30 мл). Экстракты сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, (4-((диэтил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)амино)циклогексил)метил-метансульфоната (D-4). MS-ESI (m/z): 312 $[M+1]^+$.

[305] ((4-(Азидометил)циклогексил)имино)диэтил-λ^6-сульфанон (D-5)

[306] Смесь (4-((диэтил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)амино)циклогексил)метил-метансульфоната (D-4) (106 мг, 0,341 ммоль) и NaN_3 (44 мг, 0,682 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды, и экстрагировали смесь EtOAc (3 × 30 мл). Экстракты промывали солевым раствором (2 × 30 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии, элюируя DCM/MeOH (10:1) с получением указанного в заголовке соединения, ((4-(азидометил)циклогексил)имино)диэтил-λ^6-сульфанона (D-5). MS-ESI (m/z): 259 $[M+1]^+$.

[307] ((4-(Аминометил)циклогексил)имино)диэтил-λ^6-сульфанон (D-6)

[308] Смесь ((4-(азидометил)циклогексил)имино)диэтил-λ^6-сульфанона (D-5) (33 мг, 0,128 ммоль) и PPh_3 (44 мг, 0,166 ммоль) в смеси THF/H_2O (2/0,4 мл) перемешивали

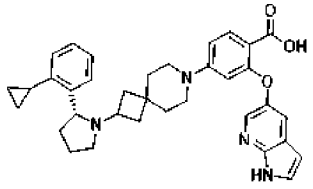
при 30°C в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли добавлением HCl (pH = 2), а затем экстрагировали DCM (2 × 30 мл). Экстракты промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (30 мл) и концентрировали. Остаток растворяли в DCM/MeOH (5:1), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии, элюируя DCM/MeOH (10:1~5:1) с получением указанного в заголовке соединения, ((4-(аминометил)циклогексил)имино)диэтил-λ^6-сульфанона (D-6). MS-ESI (m/z): 233 $[M+1]^+$.

[309] 6-(((4-((Диэтил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)амино)циклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-сульфонамид (D)

[310] Смесь ((4-(аминометил)циклогексил)имино)диэтил-λ^6-сульфанона (D-6) (10,0 мг, 0,043 ммоль), 6-хлор-5-нитропиридин-3-сульфонамида (C-4) (12,0 мг, 0,052 ммоль) и DIPEA (28,0 мг, 0,215 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали. Остаток очищали методом препаративной TLC (верхнее пятно) с получением указанного в заголовке соединения, 6-(((4-((диэтил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)амино)циклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-сульфонамида (D). MS-ESI (m/z): 433 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение E

[311] (R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензойная кислота (Промежуточное соединение E)



Промежуточное соединение E

[312] (R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)-пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензойную кислоту (Промежуточное соединение E) получали в соответствии со способом синтеза Промежуточного соединения A путем замены (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (S)-2-метилпропан-2-сульфинамидом. MS-ESI (m/z): 563 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение F

[313] (S)-3-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксатиин-7-сульфонамид (Промежуточное соединение F)



Промежуточное соединение F

[314] (R)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-(4-гидроксициклогексил)уксусная кислота (F-1)

[315] (R)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-(4-гидроксициклогексил)уксусную кислоту (F-1) получали с использованием способа, описанного в документе US 2005/234065.

[316] (R)-2-бром-2-(4-гидроксициклогексил)уксусная кислота (F-2)

[317] Смесь (R)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-(4-гидроксициклогексил)-уксусной кислоты (F-1) (7,0 г, 25,6 ммоль) в 48% водном растворе HBr (56 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Смесь охлаждали до 0°C, и добавляли $NaNO_2$ (2,82 г, 40,9 ммоль) в воде (28 мл), а затем реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли насыщенным солевым раствором (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 70 мл). Экстракты промывали насыщенным водным $NaHSO_3$ (50 мл) и 15% насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали дихлорметаном (10 мл), фильтровали и сушили с получением указанного в заголовке соединения, (R)-2-бром-2-(4-гидроксициклогексил)уксусной кислоты (F-2). MS-ESI (m/z): 235, 237 $[M-1]^-$.

[318] (R)-2-бром-2-(4-оксоциклогексил)уксусная кислота (F-3)

[319] К раствору (R)-2-бром-2-(4-гидроксициклогексил)уксусной кислоты (F-2) (1,9 г, 8,0 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл) и дихлорметане (80 мл) добавляли окислитель Десс-Мартина (4,1 г, 9,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали дихлорметаном (30 мл), и концентрировали фильтрат с получением неочищенного указанного в заголовке соединения, (R)-2-бром-2-(4-оксоциклогексил)уксусной кислоты (F-3), которую использовали непосредственно на следующей стадии.

[320] (R)-2-бром-2-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)уксусная кислота (F-4)

[321] К раствору (R)-2-бром-2-(4-оксоциклогексил)уксусной кислоты (F-3) (6,0 г, 10,1 ммоль) в толуоле (90 мл) добавляли этиленгликоль (0,038 г, 0,36 ммоль), *пара*-толуолсульфоновую кислоту (150 мг) и 4Å молекулярные сита (6 г). Смесь перемешивали при 100°C в течение 3-4 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии, элюируя EtOAc/PE (1:5 ~ 1:1) с получением указанного в заголовке соединения, (R)-2-бром-2-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)уксусной кислоты (F-4). MS-ESI (m/z): 277, 279 $[M-1]^-$.

[322] Метил-(R)-2-бром-2-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)ацетат (F-5)

[323] К раствору (R)-2-бром-2-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)уксусной кислоты (F-4) (250 мг, 0,896 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (2 мл) добавляли K_2CO_3 (150 мг, 1,08 ммоль) и CH_3I (191 мг, 1,34 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1-2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3× 20 мл). Экстракты промывали водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, метил-(R)-2-бром-2-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)ацетата (F-5), который использовали непосредственно на следующей стадии. MS-ESI (m/z): 293, 295 $[M+1]^+$.

[324] 3-Бром-4-хлор-5-нитробензолсульфонамид (F-6)

[325] 3-Бром-4-хлор-5-нитробензолсульфонамид (F-6) получали с использованием способа, описанного в документе WO 2018/192462.

[326] Метил-(S)-2-((2-бром-6-нитро-4-сульфамоилфенил)тио)-2-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)ацетат (F-7)

[327] К раствору 3-бром-4-хлор-5-нитробензолсульфонамида (F-6) (700 мг, 2,22 ммоль) в DMF (7 мл) добавляли Na_2S (208 мг, 2,67 ммоль) и 18-краун-6 (70 мг). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Затем, добавляли метил-(R)-2-бром-2-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)ацетат (F-5) (220 мг, 0,75 ммоль). Смесь перемешивали при 40°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением воды (40 мл), и экстрагировали смесь EtOAc (3 × 20 мл). Органическую фазу промывали водой (2 × 10 мл) и солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии, элюируя смесью дихлорметан/ацетонитрил (20:1~10:1) с получением указанного в заголовке соединения, метил-(S)-2-((2-бром-6-нитро-4-сульфамоилфенил)-тио)-2-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)ацетата (F-7). MS-ESI (m/z): 525, 527 $[M+1]^+$.

[328] (S)-3-бром-4-((2-гидрокси-1-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)этил)тио)-5-нитробензолсульфонамид (F-8)

[329] К раствору метил-(S)-2-((2-бром-6-нитро-4-сульфамоилфенил)тио)-2-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)ацетата (F-7) (90 мг, 0,086 ммоль) в THF (9 мл) при -60°C в атмосфере N_2 по каплям добавляли раствор DIBAL-H в гексане (4 мл). Смесь перемешивали при -60 ~ -10°C в течение 2-3 ч. Реакционную смесь гасили добавлением метанола (2 мл), и разбавляли смесь DCM (10 мл) при -60°C. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии, элюируя смесью дихлорметан/ацетонитрил (3:1) с получением указанного в заголовке соединения, (S)-3-бром-4-((2-гидрокси-1-(1,4-

диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)этил)тио)-5-нитробензолсульфонамида (F-8). MS-ESI (m/z): 495, 497 $[M-1]^-$.

[330] (S)-5-нитро-3-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксатиин-7-сульфонамид (F-9)

[331] К раствору (S)-3-бром-4-((2-гидрокси-1-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)этил)тио)-5-нитробензолсульфонамида (F-8) (35 мг, 0,0704 ммоль) в диоксане и толуоле (1,1 мл/3,3 мл) в атмосфере N_2 добавляли $Pd(OAc)_2$ (3,2 мг, 0,014 ммоль), Xantphos (0,028 мг, 0,0704 ммоль) и K_2CO_3 (19,5 мг, 0,14 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 0,5-1 ч. Смесь охлаждали до к.т. и фильтровали через Celite, и концентрировали фильтрат. Остаток очищали методом препаративной TLC (DCM/ацетонитрил = 3:1) с получением указанного в заголовке соединения, (S)-5-нитро-3-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксатиин-7-сульфонамида (F-9). MS-ESI (m/z): 415 $[M-1]^-$.

[332] (S)-5-нитро-3-(4-оксоциклогексил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксатиин-7-сульфонамид (F-10)

[333] К раствору (S)-5-нитро-3-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксатиин-7-сульфонамида (F-9) (35 мг, 0,0704 ммоль) в THF (2,5 мл) добавляли HCl (3н, 2 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1-2 ч. Смесь корректировали до pH = 7 добавлением насыщенного водного Na_2CO_3. Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Экстракты промывали водой (5 мл) и солевым раствором (5 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом препаративной TLC (PE/EtOAc = 1:1) с получением указанного в заголовке соединения, (S)-5-нитро-3-(4-оксоциклогексил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксатиин-7-сульфонамида (F-10). MS-ESI (m/z): 371 $[M-1]^-$.

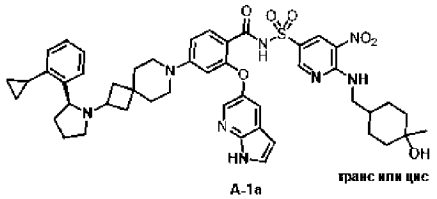
[334] (S)-3-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксатиин-7-сульфонамид (F-a и F-b)

[335] К раствору (S)-5-нитро-3-(4-оксоциклогексил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксатиин-7-сульфонамида (F-10) (12,5 мг, 0,086 ммоль) в THF (4 мл) при -78°C в атмосфере N_2 по каплям медленно добавляли раствор метиллития (0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония (2 мл) при -78°C и экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Экстракты промывали водой (5 мл) и солевым раствором (5 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом препаративной TLC (DCM/ацетонитрил = 2:1) (верхнее или нижнее пятно) с получением

указанного в заголовке соединения, (S)-3-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксатиин-7-сульфонамида (F-a и F-b). MS-ESI (m/z): 387 $[M-1]^-$.

Пример A-1a

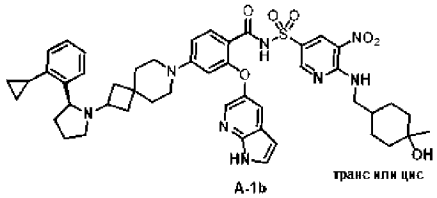
[336] (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)-пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((6-(((4-гидрокси-4-метилциклогексил)-метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид (A-1a)



[337] Смесь 6-(((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-сульфонамида (C-a) (4 мг, 0,012 ммоль), EDCI (57 мг, 0,030 ммоль) и DMAP (36 мг, 0,030 ммоль) в DCM (1,5 мл) перемешивали при к.т. в течение 15 мин, а затем добавляли смесь (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)-пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение A) (5 мг, 0,009 ммоль) и TEA (4 мг, 0,04 ммоль) в DCM (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи и концентрировали. Остаток очищали методом препаративной TLC с получением указанного в заголовке соединения, (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((6-(((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамида (A-1a). MS-ESI (m/z): 889 $[M+1]^+$.

Пример A-1b

[338] (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)-пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((6-(((4-гидрокси-4-метилциклогексил)-метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид (A-1b)

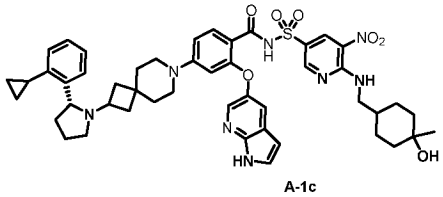


[330] Смесь 6-(((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-сульфонамида (C-b) (4 мг, 0,012 ммоль), EDCI (57 мг, 0,030 ммоль) и DMAP (36 мг, 0,030 ммоль) в DCM (1,5 мл) перемешивали при к.т. в течение 15 мин, а затем добавляли смесь (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)-пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение A) (5 мг, 0,009 ммоль) и TEA (4 мг, 0,04 ммоль) в DCM (0,5 мл). Полученную

смесь перемешивали при к.т. в течение ночи и концентрировали. Остаток очищали методом препаративной TLC с получением указанного в заголовке соединения, (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((6-(((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамида (A-1b). MS-ESI (m/z): 889 $[M+1]^+$.

Пример A-1c

[340] (R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)-пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((6-(((4-гидрокси-4-метилциклогексил)-метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид (A-1c)

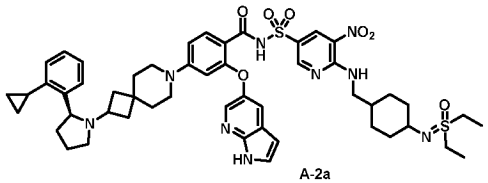


A-1c

[341] (R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)-пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((6-(((4-гидрокси-4-метилциклогексил)-метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид (A-1c) получали в соответствии со способом синтеза соединения A-1a путем замены (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение A) (R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензойной кислотой (Промежуточное соединение E). MS-ESI (m/z): 978 $[M+1]^+$.

Пример A-2a

[342] (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)-пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((6-(((4-((диэтил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)амино)циклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-бензамид (A-2a)



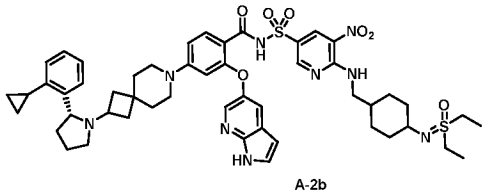
A-2a

[343] (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)-пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((6-(((4-((диэтил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)амино)циклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-бензамид (A-2a) получали в соответствии со способом синтеза соединения

A-1a путем замены 6-(((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-сульфонамида (C-a) 6-(((4-((диэтил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)амино)циклогексил)метил)-амино)-5-нитропиридин-3-сульфонамидом (Промежуточное соединение D). MS-ESI (m/z): 978 $[M+1]^+$.

Пример A-2b

[344] (R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)-пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((6-(((4-((диэтил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)амино)циклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-бензамид (A-2b)

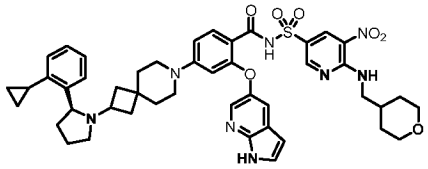
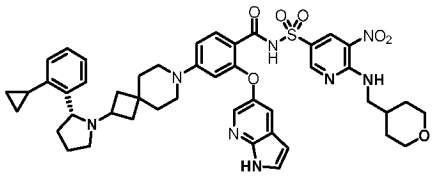
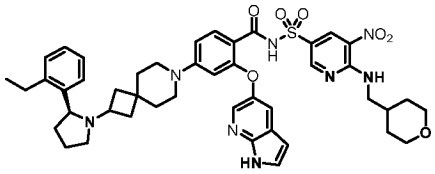
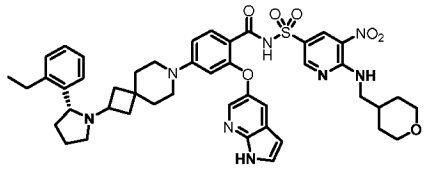
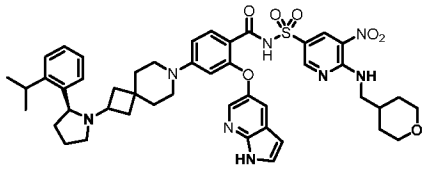
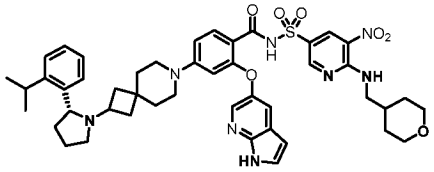
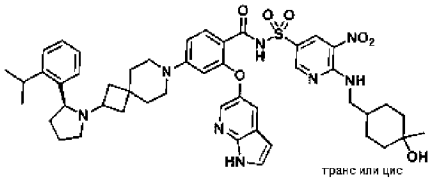


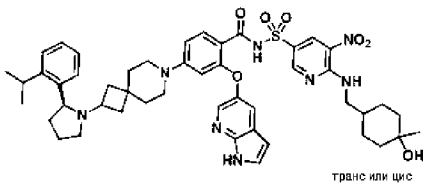
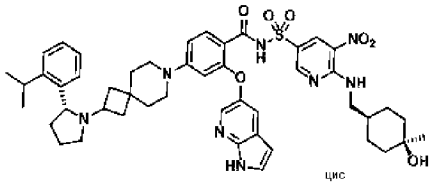
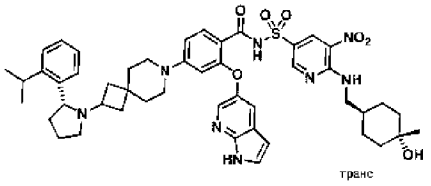
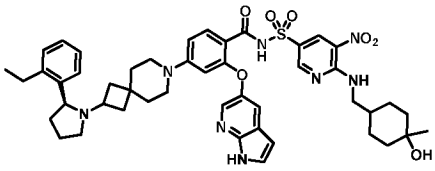
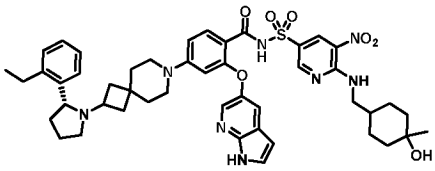
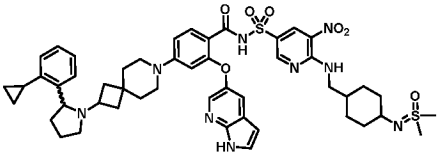
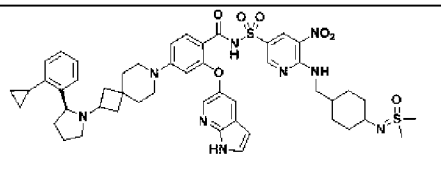
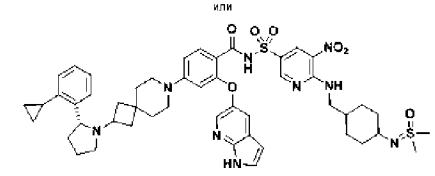
A-2b

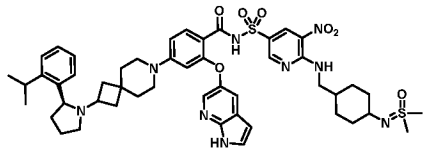
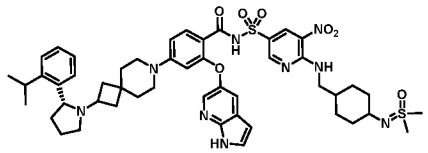
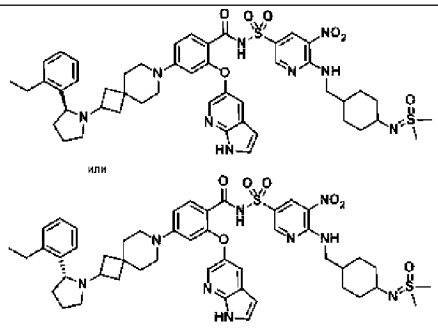
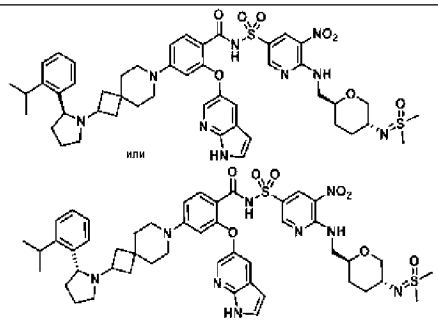
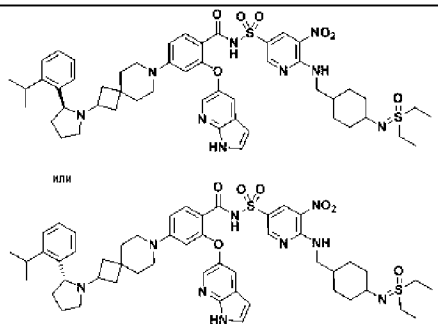
[345] (R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)-пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((6-(((4-((диэтил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)амино)циклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-бензамид (A-2b) получали в соответствии со способом синтеза соединения A-1a путем замены 6-(((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-сульфонамида (C-a) и (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение A) 6-(((4-((диэтил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)амино)-циклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-сульфонамидом (Промежуточное соединение D) и (R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензойной кислотой (Промежуточное соединение E). MS-ESI (m/z): 978 $[M+1]^+$.

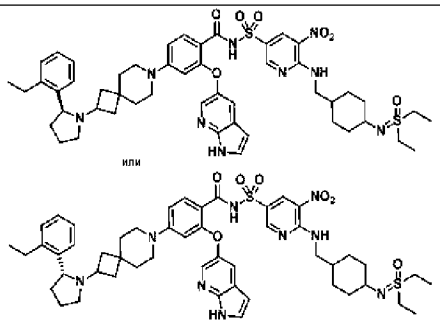
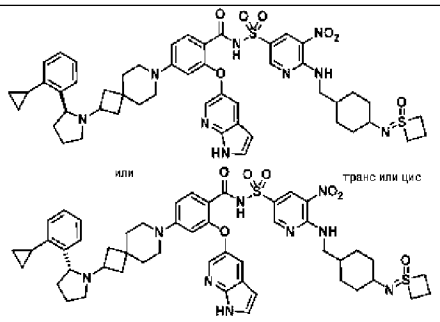
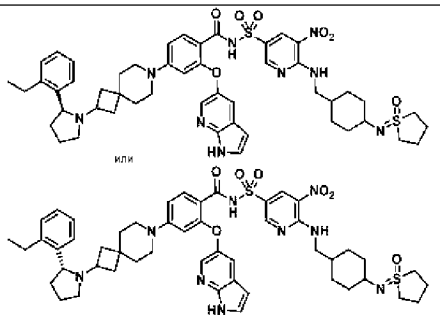
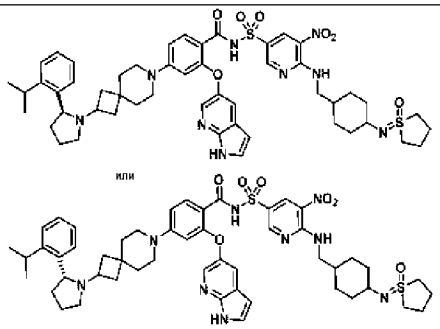
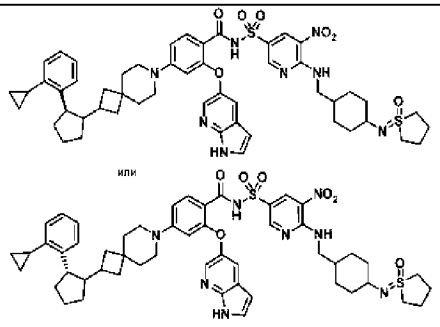
[346] Следуя по существу тем же методикам, что и описанные для Примеров A-1 ~ A-2, или с использованием сходных стратегий и способов синтеза, ПримерыA-3 ~ A-33, перечисленные в Таблице 1, получали с использованием соответствующих промежуточных соединений, которые могут легко быть синтезированы способами, известными из уровня техники, и последовательных модификаций по мере необходимости. Структуры и названия Примеров A-3 ~ A-33 представлены в Таблице 1.

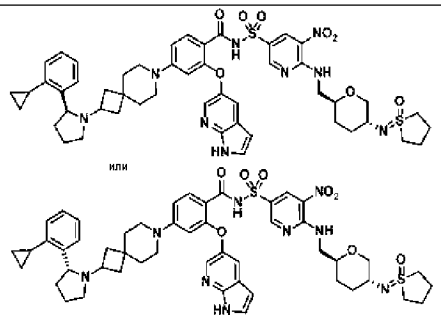
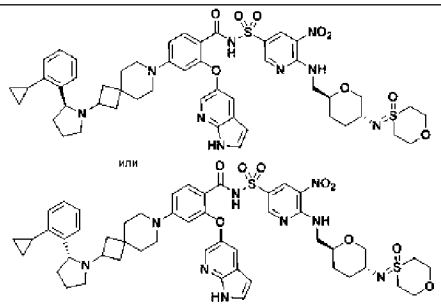
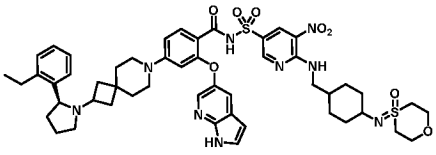
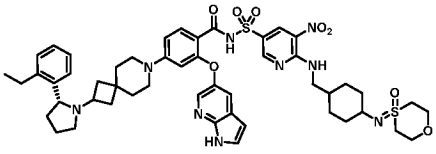
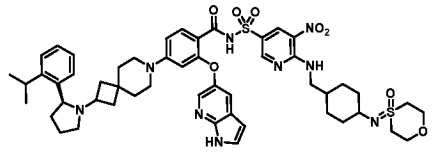
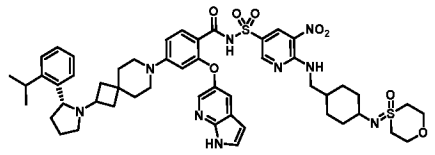
Таблица 1

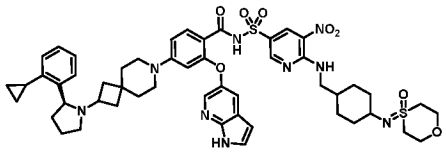
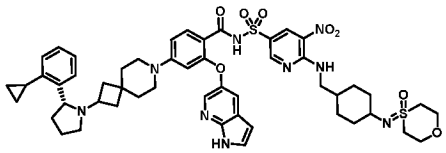
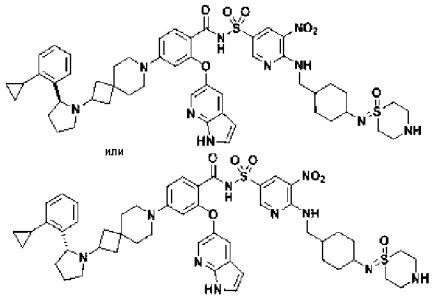
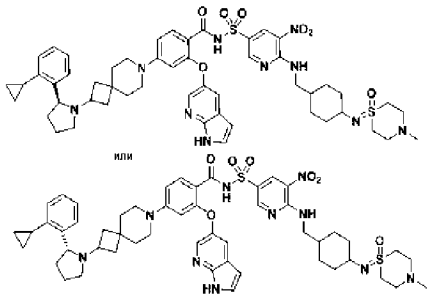
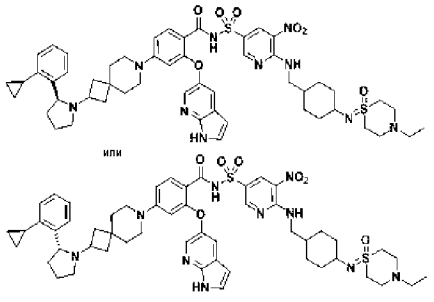
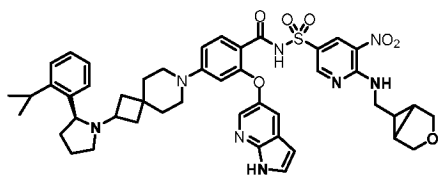
Пример	Структура	Название	Данные
A-3a		(*S*)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((5-нитро-6-(((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)-пиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 861 $[M+1]^+$
A-3b		(*R*)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((5-нитро-6-(((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)-пиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 861 $[M+1]^+$
A-4a		(*S*)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-этилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((5-нитро-6-(((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)-пиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 849 $[M+1]^+$
A-4b		(*R*)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-этилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((5-нитро-6-(((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)-пиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 849 $[M+1]^+$
A-5a		(*S*)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((5-нитро-6-(((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)-пиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 863 $[M+1]^+$
A-5b		(R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((5-нитро-6-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-пиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 863 $[M+1]^+$
A-6a		(*S*)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-(((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)-амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 891 $[M+1]^+$

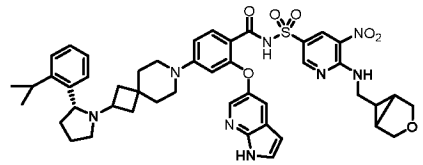
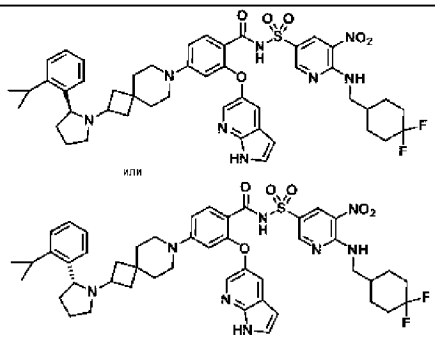
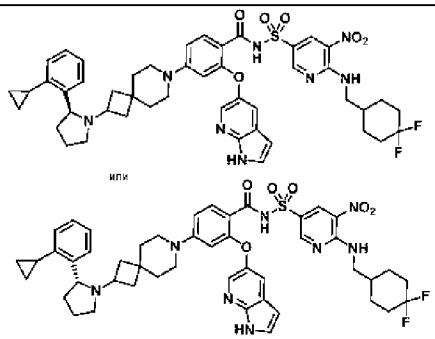
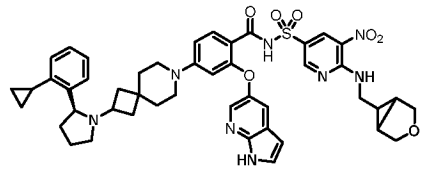
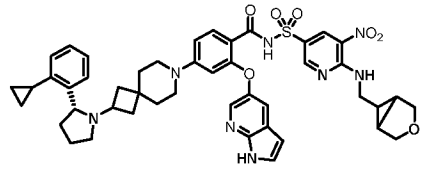
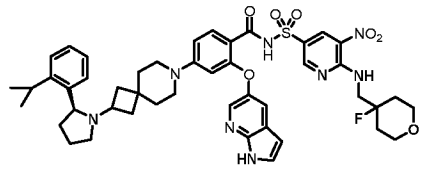
Пример	Структура	Название	Данные
A-6b	 транс или цис	(*S*)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-(((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)-амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 891 $[M+1]^+$
A-7a	 цис	2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-((((1*s*,4*s*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((*R*)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 891 $[M+1]^+$
A-7b	 транс	2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((*R*)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 891 $[M+1]^+$
A-8a		(*S*)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-этилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((6-(((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 877 $[M+1]^+$
A-8b		(*R*)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-этилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((6-(((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 877 $[M+1]^+$
A-9		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((6-(((4-((диметил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)амино)-циклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 950 $[M+1]^+$
A-9a A-9b	 или 	(R или S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)-пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((6-(((4-((диметил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)-амино)циклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 950 $[M+1]^+$

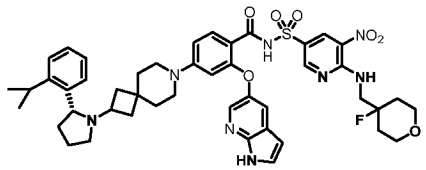
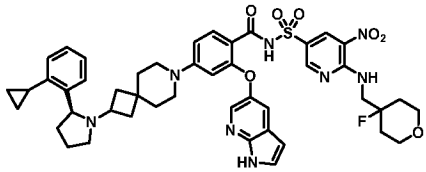
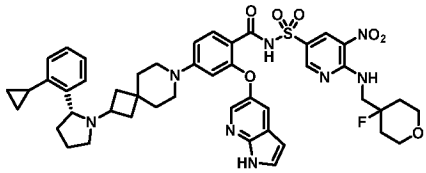
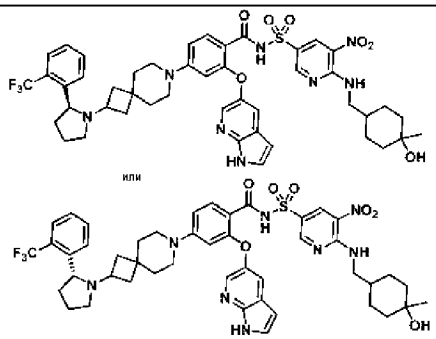
Пример	Структура	Название	Данные
A-10a		(*S*)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-(((4-((диметил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)-амино)циклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 952 [M+1]$^+$
A-10b		(*R*)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-(((4-((диметил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)-амино)циклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 952 [M+1]$^+$
A-11		(R или S)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)-окси)-*N*-((6-(((4-((диметил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)амино)циклогексил)метил)-амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-этилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 938 [M+1]$^+$
A-12		(R или S)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-((((2*S*,5*R*)-5-((диметил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 954 [M+1]$^+$
A-13a A-13b		(R или S)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-(((4-((диэтил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)амино)циклогексил)метил)-амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 980 [M+1]$^+$

Пример	Структура	Название	Данные
A-14		(R или S)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-(((4-((диэтил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)амино)циклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-этилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 966 $[M+1]^+$
A-15a A-15b		(R или S)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((5-нитро-6-(((4-((1-оксидо-1λ^6-тиетан-1-илиден)-амино)циклогексил)метил)амино)пиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 962 $[M+1]^+$
A-16		(R или S)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-этилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((5-нитро-6-(((4-((1-оксидотетрагидро-1λ^6-тиофен-1-илиден)-амино)циклогексил)метил)амино)пиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 964 $[M+1]^+$
A-17a A-17b		(R или S)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((5-нитро-6-(((4-((1-оксидотетрагидро-1λ^6-тиофен-1-илиден)-амино)циклогексил)метил)амино)пиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 978 $[M+1]^+$
A-18a A-18b		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((2 R или S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((5-нитро-6-(((4-((1-оксидотетрагидро-1λ^6-тиофен-1-илиден)-амино)циклогексил)метил)амино)пиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 976 $[M+1]^+$

Пример	Структура	Название	Данные
A-19		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((5-нитро-6-((((2*S*,5*R*)-5-((1-оксидотетрагидро-1λ⁶-тиофен-1-илиден)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 978 $[M+1]^+$
A-20		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((5-нитро-6-((((2*S*,5*R*)-5-((4-оксидо-1,4λ⁶-оксатиан-4-илиден)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 994 $[M+1]^+$
A-21a		(*S*)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-этилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((5-нитро-6-(((4-((4-оксидо-1,4λ⁶-оксатиан-4-илиден)-амино)циклогексил)метил)амино)пиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 980 $[M+1]^+$
A-21b		(*R*)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-этилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((5-нитро-6-(((4-((4-оксидо-1,4λ⁶-оксатиан-4-илиден)-амино)циклогексил)метил)амино)пиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 980 $[M+1]^+$
A-22a		(*S*)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((5-нитро-6-(((4-((4-оксидо-1,4λ⁶-оксатиан-4-илиден)-амино)циклогексил)метил)амино)пиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 994 $[M+1]^+$
A-22b		(*R*)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((5-нитро-6-(((4-((4-оксидо-1,4λ⁶-оксатиан-4-илиден)-амино)циклогексил)метил)амино)пиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 994 $[M+1]^+$

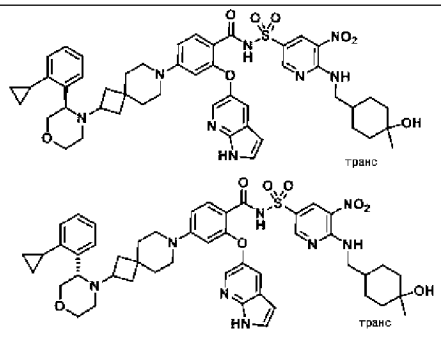
Пример	Структура	Название	Данные
A-23a		(*S*)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((5-нитро-6-(((4-((4-оксидо-1,4λ^6-оксатиан-4-илиден)-амино)циклогексил)метил)амино)пиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 992 $[M+1]^+$
A-23b		(*R*)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((5-нитро-6-(((4-((4-оксидо-1,4λ^6-оксатиан-4-илиден)-амино)циклогексил)метил)амино)пиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 992 $[M+1]^+$
A-24		(R или S)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((5-нитро-6-(((4-((1-оксидо-1λ^6-тиоморфолин-1-илиден)-амино)циклогексил)метил)амино)пиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 991 $[M+1]^+$
A-25		(R или S)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((6-(((4-((4-метил-1-оксидо-1λ^6-тиоморфолин-1-илиден)амино)циклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1005 $[M+1]^+$
A-26		(R или S)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((6-(((4-((4-этил-1-оксидо-1λ^6-тиоморфолин-1-илиден)-амино)циклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1019 $[M+1]^+$
A-27a		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-(((3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((*S*)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 861 $[M+1]^+$

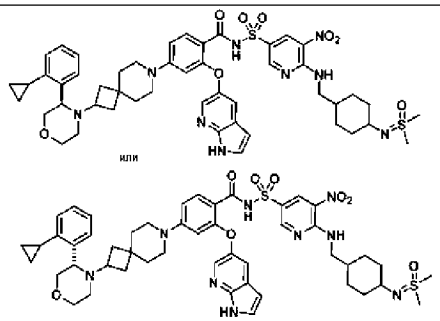
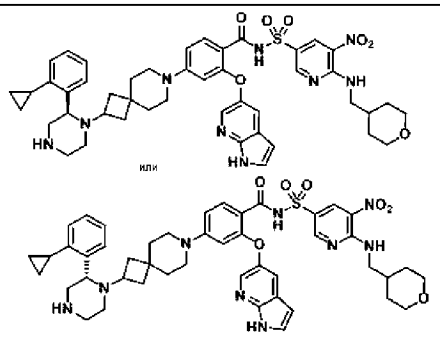
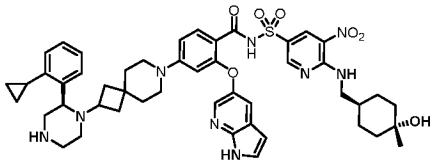
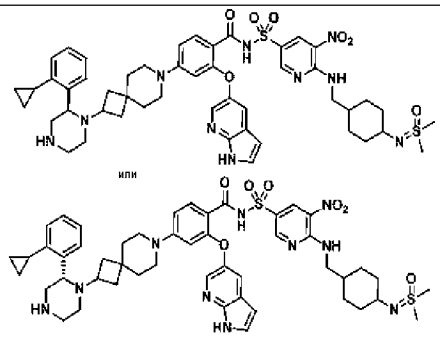
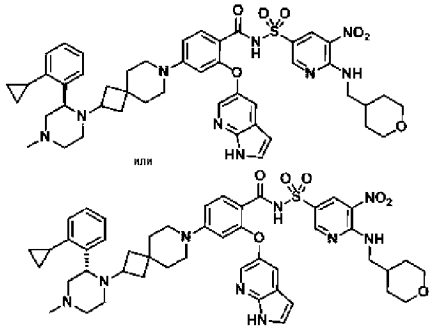
Пример	Структура	Название	Данные
A-27b		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-(((3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((*R*)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 861 $[M+1]^+$
A-28		(R или S)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-(((4,4-дифторциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 897 $[M+1]^+$
A-29		(R или S)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((6-(((4,4-дифторциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 895 $[M+1]^+$
A-30a		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-(((3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((*S*)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 859 $[M+1]^+$
A-30b		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-(((3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((*R*)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 859 $[M+1]^+$
A-31a		(*S*)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-(((4-фтортетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 881 $[M+1]^+$

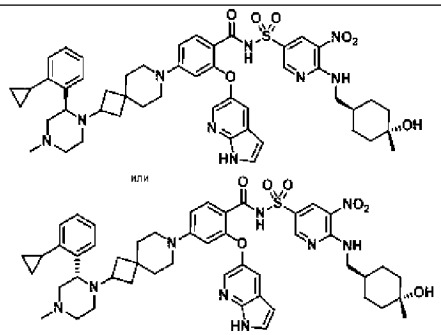
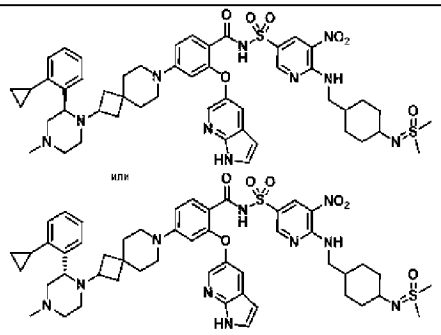
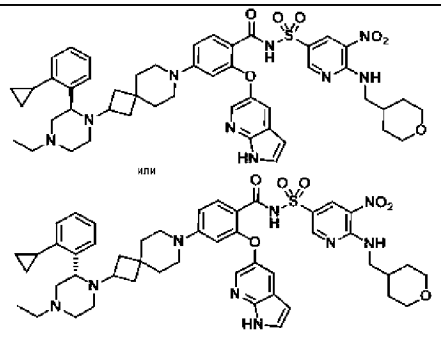
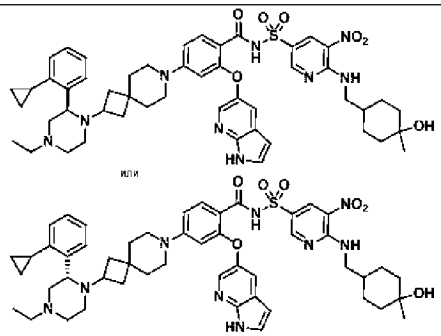
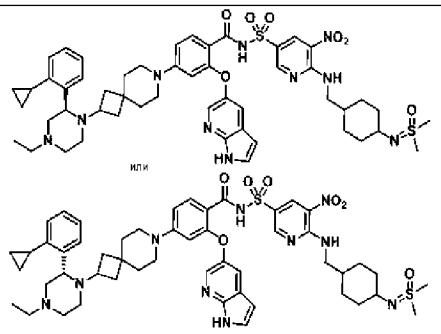
Пример	Структура	Название	Данные
A-31b		(*R*)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-(((4-фтортетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 881 $[M+1]^+$
A-32a		(*S*)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((6-(((4-фтортетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 879 $[M+1]^+$
A-32b		(*R*)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((6-(((4-фтортетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 879 $[M+1]^+$
A-33		(R или S)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-(((4-гидрокси-4-метилциклогексил)-метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-(трифторметил)фенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 917 $[M+1]^+$

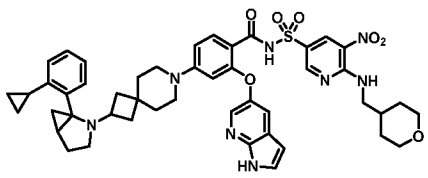
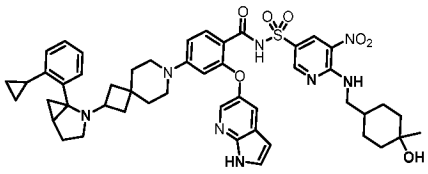
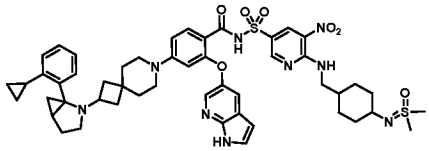
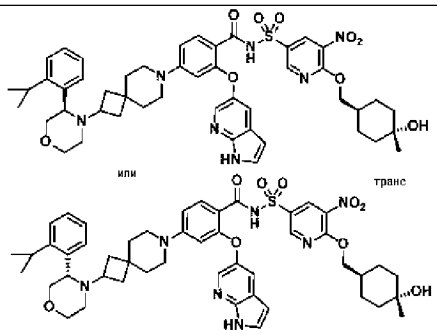
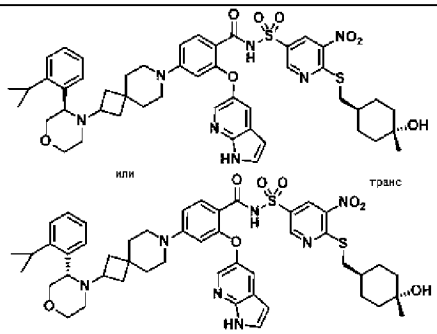
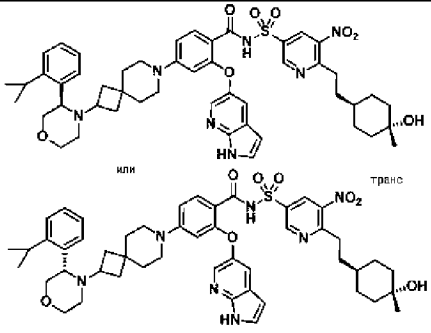
[347] Примеры A-34 ~ A-173, перечисленные в Таблице 2, получали с использованием соответствующих промежуточных соединений, которые могут легко быть синтезированы способами, известными из литературы, или могут быть получены целым рядом способом, известных специалистам в данной области техники. Структуры и названия Примеров A-34 ~ A-173 представлены в Таблице 2.

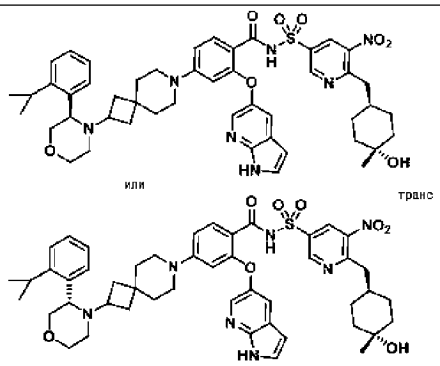
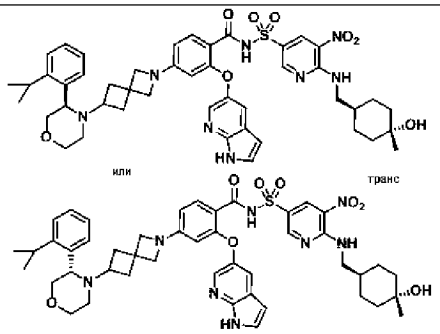
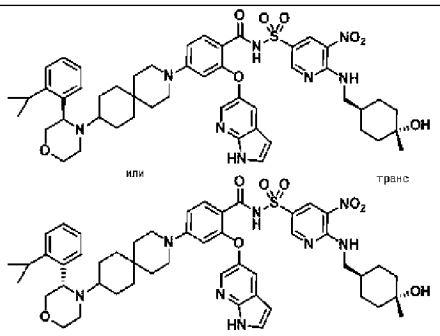
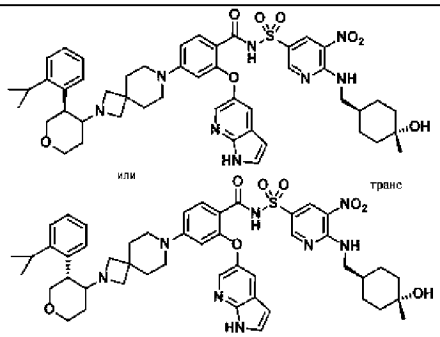
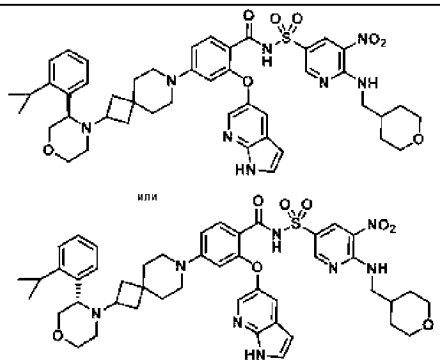
Таблица 2

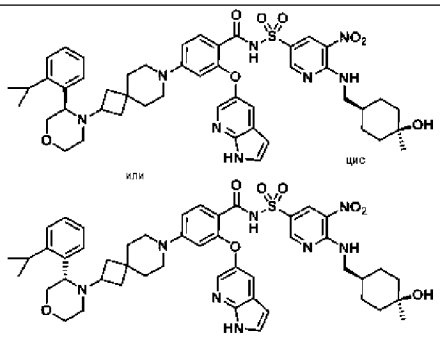
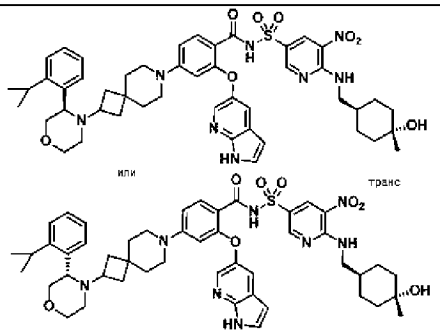
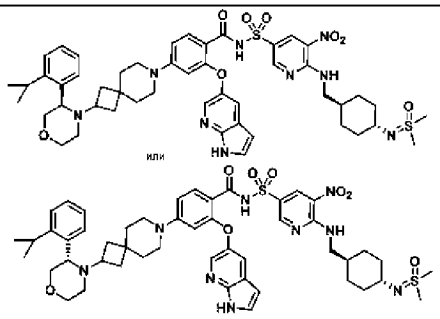
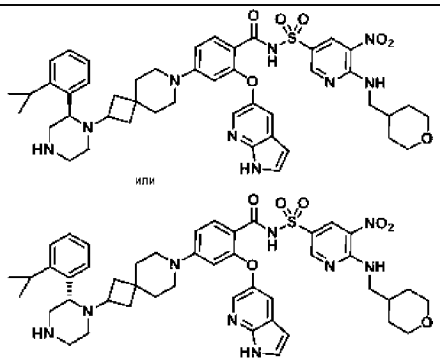
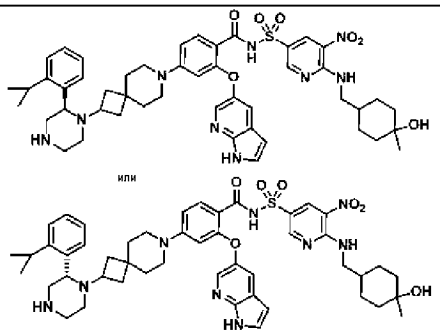
Пример	Структура	Название	Данные
A-34		(R или S)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(3-(2-циклопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((6-(((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 905 $[M+1]^+$

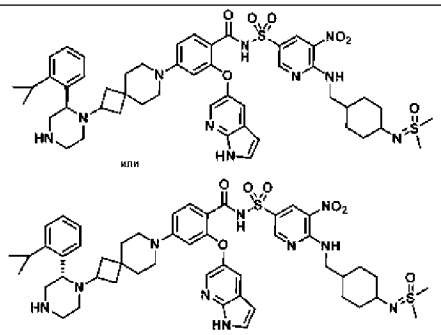
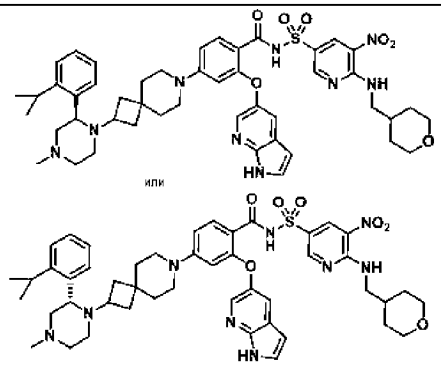
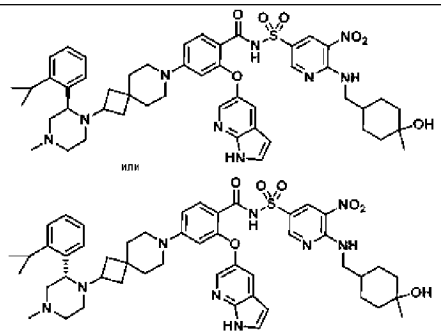
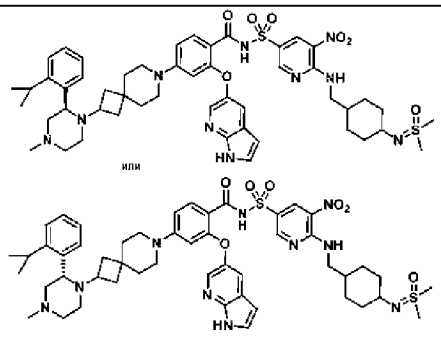
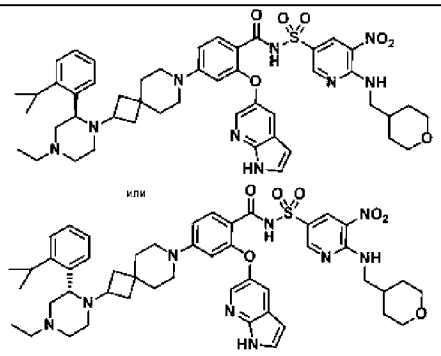
Пример	Структура	Название	Данные
A-35		(R или S)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(3-(2-циклопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((6-(((4-((диметил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)-амино)циклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 966 $[M+1]^+$
A-36a A-36b		(R или S)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((5-нитро-6-(((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 876 $[M+1]^+$
A-37		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R)-2-(2-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 904 $[M+1]^+$
A-38		(R или S)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((6-(((4-((диметил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)-амино)циклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 965 $[M+1]^+$
A-39a A-39b		(R или S)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)-4-метилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((5-нитро-6-(((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 890 $[M+1]^+$

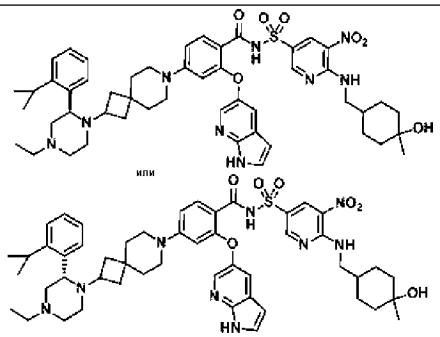
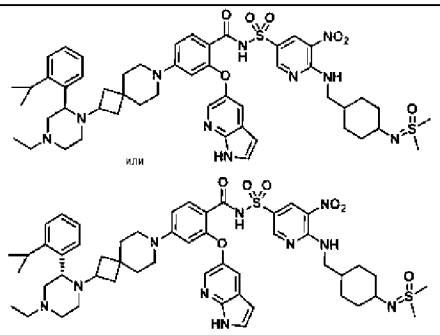
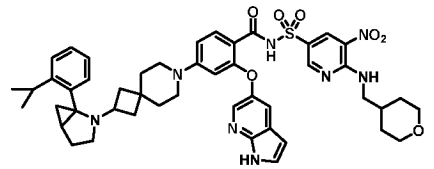
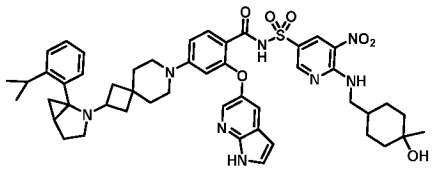
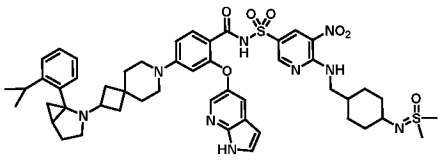
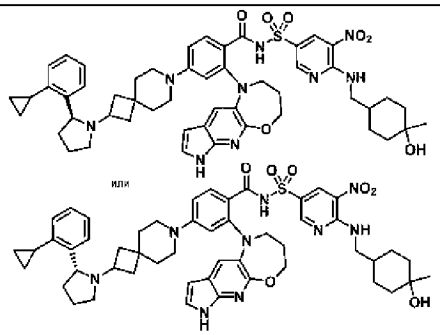
Пример	Структура	Название	Данные
A-40		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-циклопропилфенил)-4-метилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 918 $[M+1]^+$
A-41		(R или S)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)-4-метилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((6-(((4-((диметил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)-амино)циклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 979 $[M+1]^+$
A-42		(R или S)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)-4-этилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((5-нитро-6-(((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 904 $[M+1]^+$
A-43		(R или S)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)-4-этилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((6-(((4-гидрокси-4-метилциклогексил)-метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 932 $[M+1]^+$
A-44		(R или S)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)-4-этилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((6-(((4-((диметил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)-амино)циклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 993 $[M+1]^+$

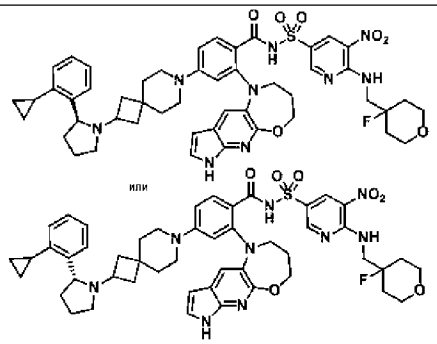
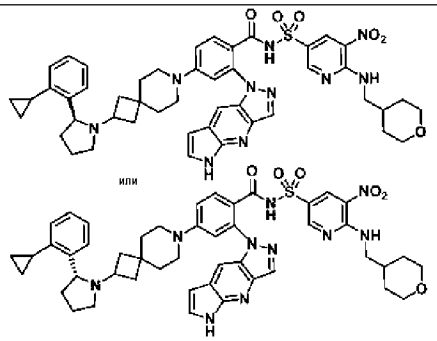
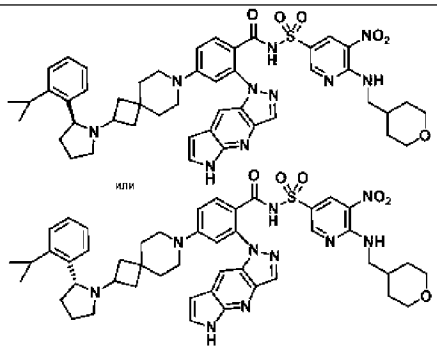
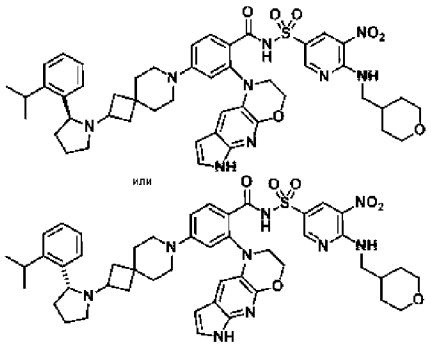
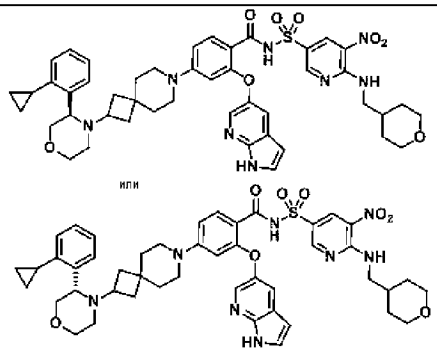
Пример	Структура	Название	Данные
A-45		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(1-(2-циклопропилфенил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((5-нитро-6-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 873 $[M+1]^+$
A-46		2-((1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(1-(2-циклопропилфенил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((6-(((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 901 $[M+1]^+$
A-47		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(1-(2-циклопропилфенил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((6-(((4-((диметил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)-амино)циклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 962 $[M+1]^+$
A-48		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((6-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-метокси)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 908 $[M+1]^+$
A-49		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-метил)тио)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 924 $[M+1]^+$
A-50		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((6-(2-((1r,4s)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)этил)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 906 $[M+1]^+$

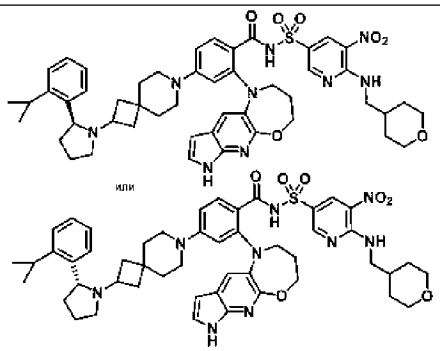
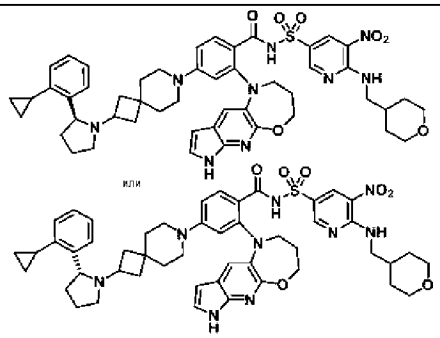
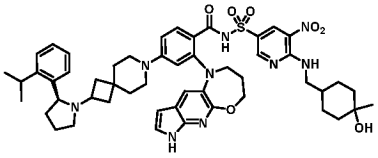
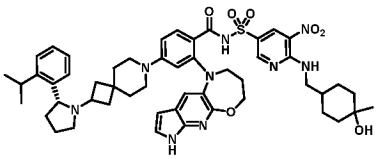
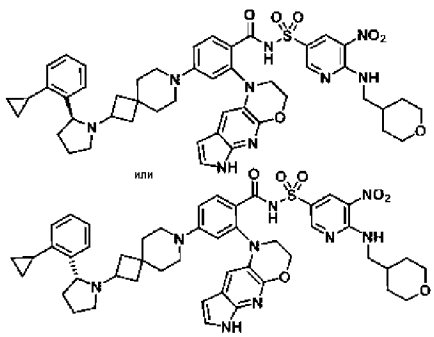
Пример	Структура	Название	Данные
A-51		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((6-(((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 892 $[M+1]^+$
A-52		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(6-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 879 $[M+1]^+$
A-53		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(9-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 953 $[M+1]^+$
A-54		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((3R или 3S)-3-(2-изопропилфенил)-тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 907 $[M+1]^+$
A-55a A-55b		(R или S)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((5-нитро-6-(((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 879 $[M+1]^+$

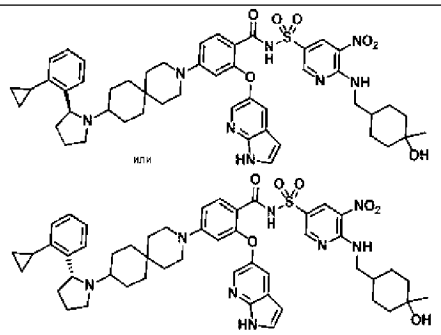
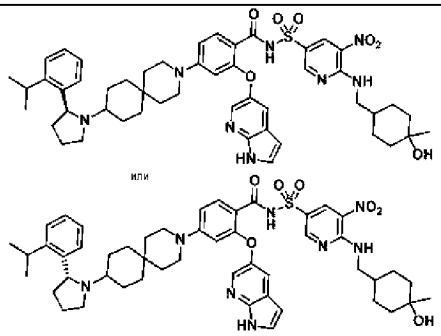
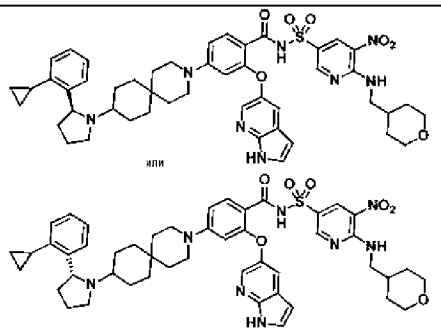
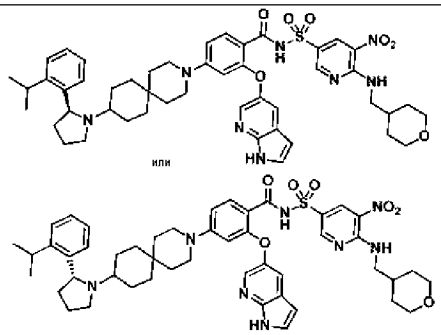
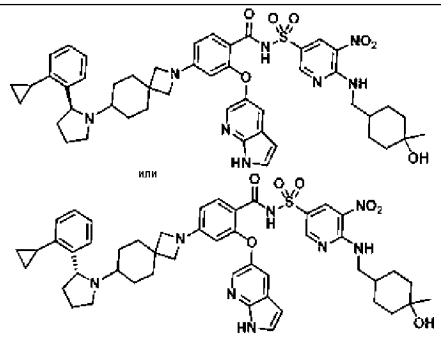
Пример	Структура	Название	Данные
A-56a		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-((((1*s*,4*s*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 907 $[M+1]^+$
A-56b		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 907 $[M+1]^+$
A-57		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((6-((((1r,4r)-4-((диметил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)-амино)циклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 968 $[M+1]^+$
A-58		(R или S)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((5-нитро-6-(((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 878 $[M+1]^+$
A-59		(R или S)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-(((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 906 $[M+1]^+$

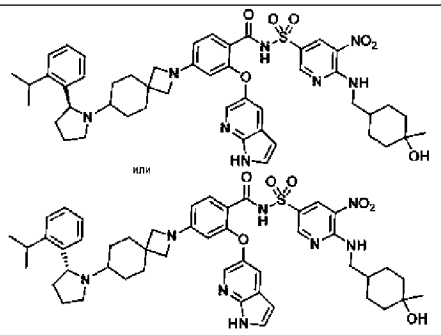
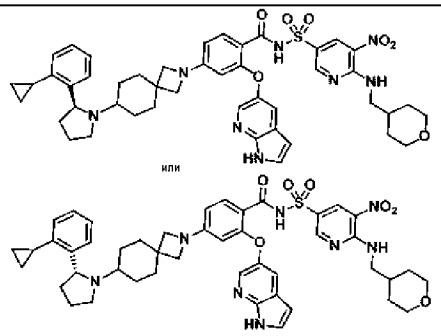
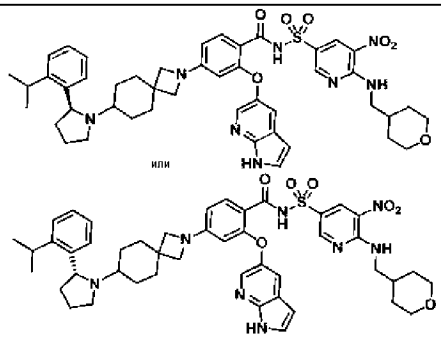
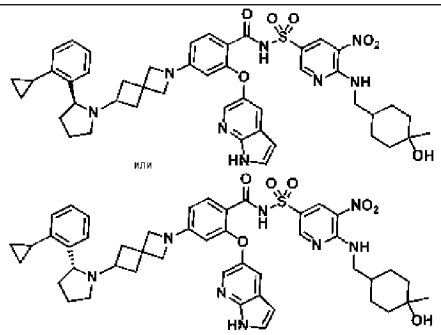
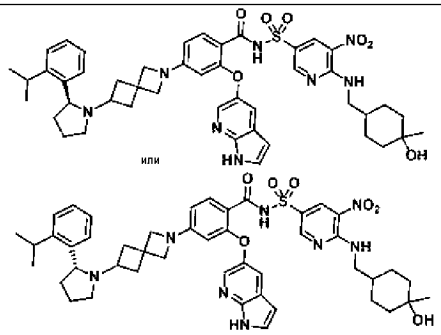
Пример	Структура	Название	Данные
A-60		(R или S)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-(((4-((диметил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)амино)циклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 967 $[M+1]^+$
A-61		(R или S)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-метилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((5-нитро-6-(((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 892 $[M+1]^+$
A-62		(R или S)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-(((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-метилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 920 $[M+1]^+$
A-63		(R или S)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-(((4-((диметил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)амино)циклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)-4-метилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 981 $[M+1]^+$
A-64		(R или S)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-этил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((5-нитро-6-(((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 906 $[M+1]^+$

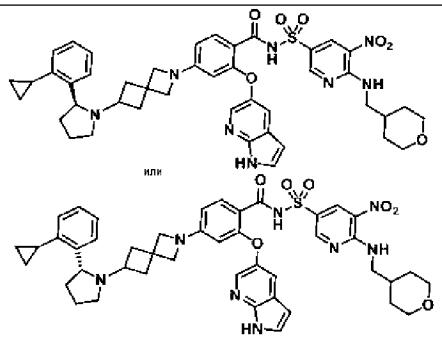
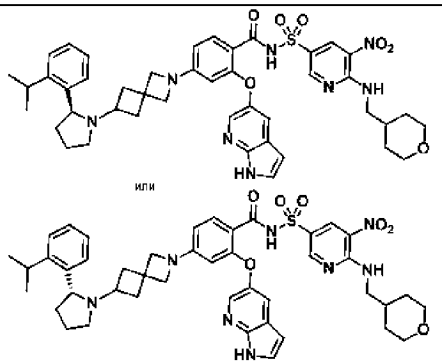
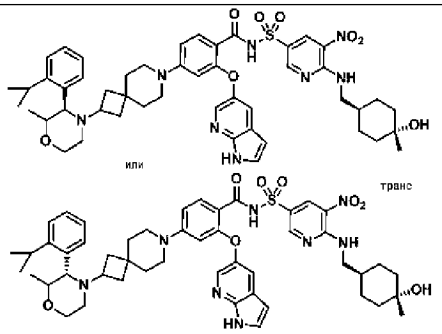
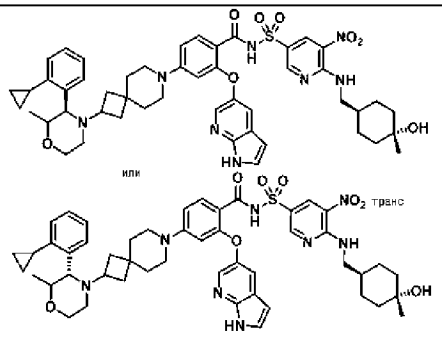
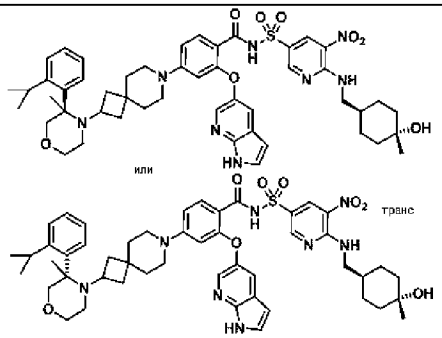
Пример	Структура	Название	Данные
A-65		(R или S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(4-этил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 934 $[M+1]^+$
A-66		(R или S)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-(((4-((диметил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)амино)циклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-(4-этил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 995 $[M+1]^+$
A-67		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(1-(2-изопропилфенил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((5-нитро-6-(((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 875 $[M+1]^+$
A-68		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-(((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-(1-(2-изопропилфенил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 903 $[M+1]^+$
A-69		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-(((4-((диметил(оксо)-λ^6-сульфанилиден)-амино)циклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-(1-(2-изопропилфенил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 964 $[M+1]^+$
A-70		(R или S)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-(3,4-дигидро-2*H*-пирроло[3',2':5,6]пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазепин-1(7*H*)-ил)-*N*-((6-(((4-гидрокси-4-метилциклогексил)-метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 944 $[M+1]^+$

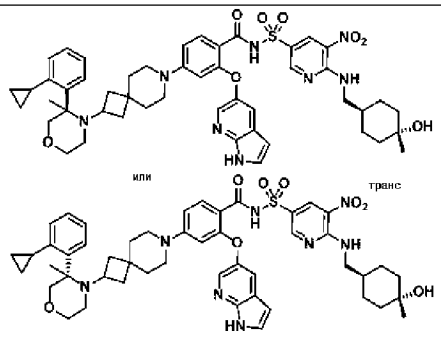
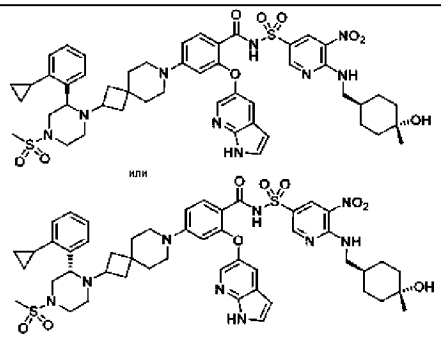
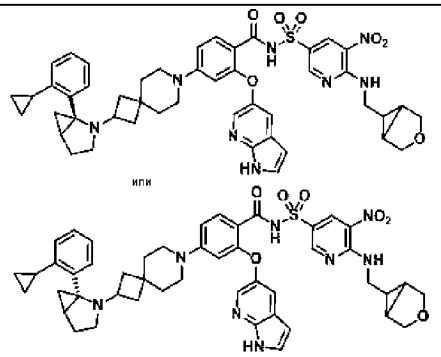
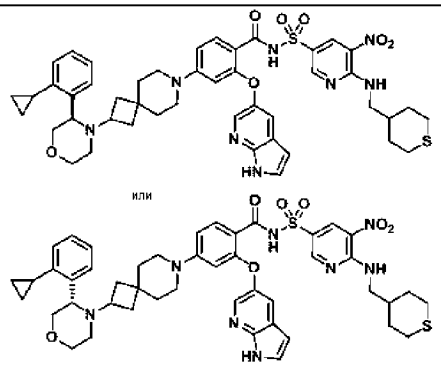
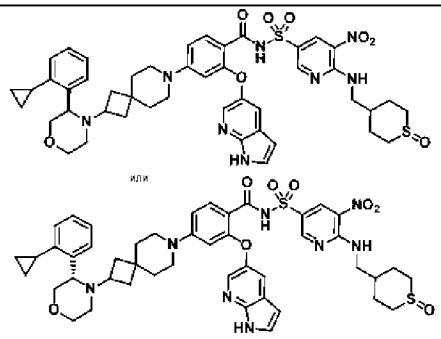
Пример	Структура	Название	Данные
A-71		(R или S)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-(3,4-дигидро-2*H*-пирроло[3',2':5,6]пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазепин-1(7*H*)-ил)-*N*-((6-(((4-фтортетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 934 $[M+1]^+$
A-72		(R или S)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((5-нитро-6-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)сульфонил)-2-(пиразоло[4,3-*b*]пирроло[3,2-e]пиридин-1(5*H*)-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 885 $[M+1]^+$
A-73		(R или S)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((5-нитро-6-(((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)сульфонил)-2-(пиразоло[4,3-*b*]пирроло[3,2-e]пиридин-1(5*H*)-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 887 $[M+1]^+$
A-74		(R или S)-2-(2,3-дигидропирроло[3',2':5,6]пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1(6*H*)-ил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((5-нитро-6-(((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 904 $[M+1]^+$
A-75		(R или S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(3-(2-циклопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((5-нитро-6-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 877 $[M+1]^+$

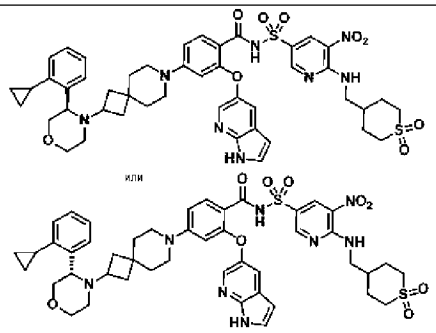
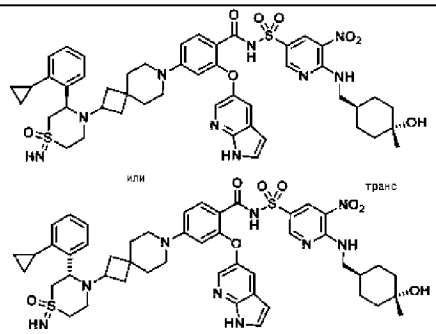
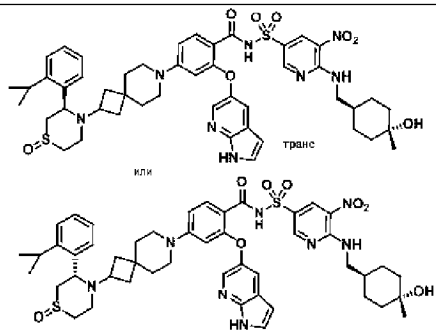
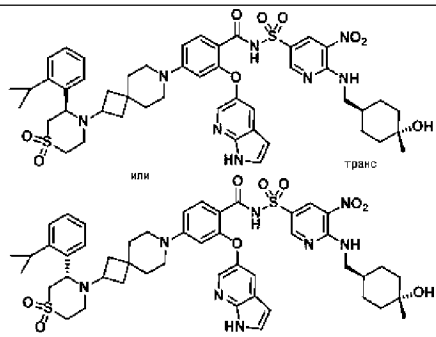
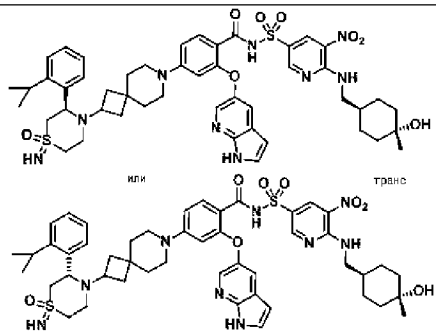
Пример	Структура	Название	Данные
A-76		(R или S)-2-(3,4-дигидро-2*H*-пирроло[3',2':5,6]пиридо[2,3-b][1,4]оксазепин-1(7*H*)-ил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((5-нитро-6-(((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 918 $[M+1]^+$
A-77		(R или S)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-(3,4-дигидро-2*H*-пирроло[3',2':5,6]пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазепин-1(7*H*)-ил)-*N*-((5-нитро-6-(((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 916 $[M+1]^+$
A-78a		(*S*)-2-(3,4-дигидро-2*H*-пирроло[3',2':5,6]пиридо[2,3-b][1,4]оксазепин-1(7*H*)-ил)-*N*-((6-(((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 946 $[M+1]^+$
A-78b		(*R*)-2-(3,4-дигидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[2,3-b][1,4]оксазепин-1(7H)-ил)-N-((6-(((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 946 $[M+1]^+$
A-79		(R или S)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-(2,3-дигидропирроло[3',2':5,6]пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1(6*H*)-ил)-*N*-((5-нитро-6-(((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 902 $[M+1]^+$

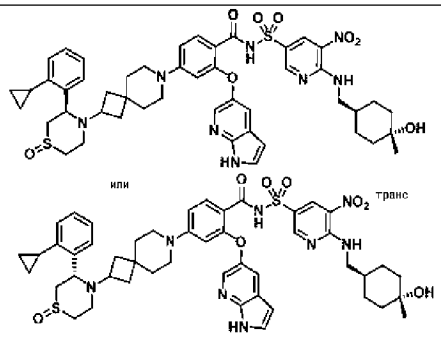
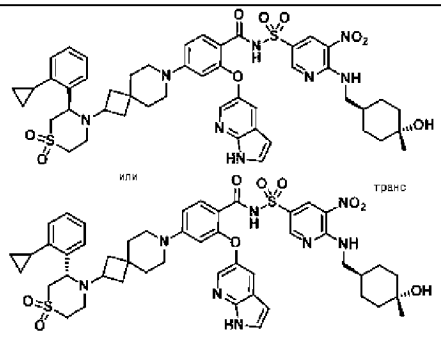
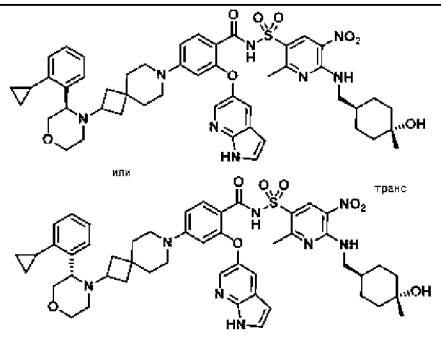
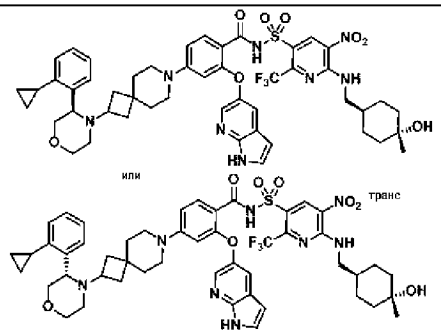
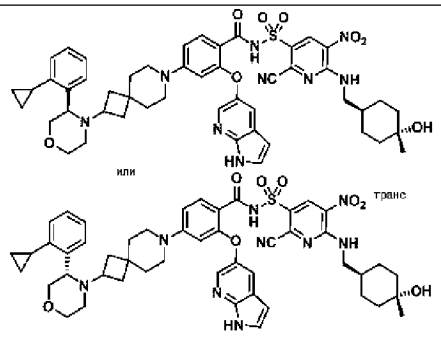
Пример	Структура	Название	Данные
A-80		(R или S)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(9-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-*N*-((6-(((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 917 $[M+1]^+$
A-81		(R или S)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-(((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(9-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 919 $[M+1]^+$
A-82		(R или S)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(9-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-*N*-((5-нитро-6-(((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 889 $[M+1]^+$
A-83		(R или S)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(9-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-*N*-((5-нитро-6-(((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 890 $[M+1]^+$
A-84		(R или S)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(7-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-*N*-((6-(((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 889 $[M+1]^+$

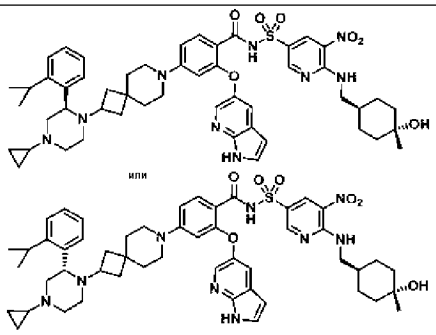
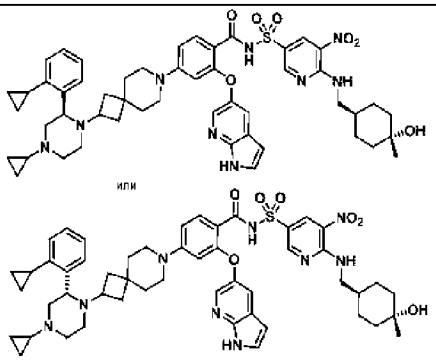
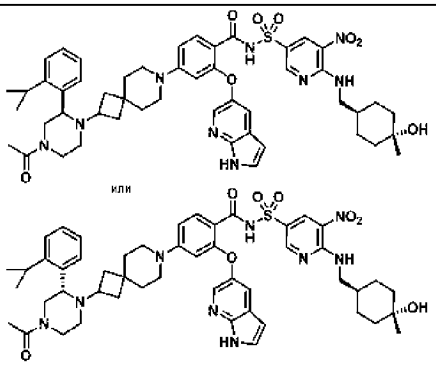
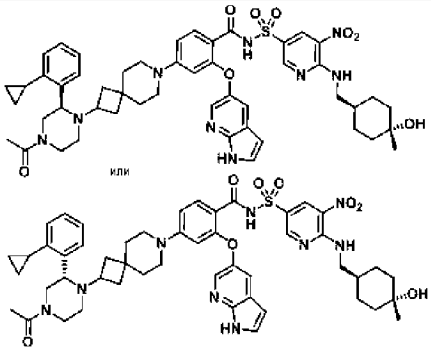
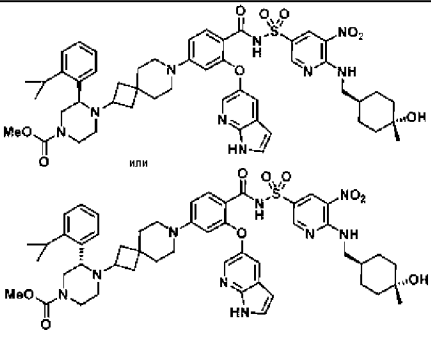
Пример	Структура	Название	Данные
A-85		(R или S)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-(((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(7-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 891 $[M+1]^+$
A-86		(R или S)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(7-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-*N*-((5-нитро-6-(((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 861 $[M+1]^+$
A-87		(R или S)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(7-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-*N*-((5-нитро-6-(((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 863 $[M+1]^+$
A-88		(R или S)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-*N*-((6-(((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 861 $[M+1]^+$
A-89		(R или S)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-(((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(6-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 863 $[M+1]^+$

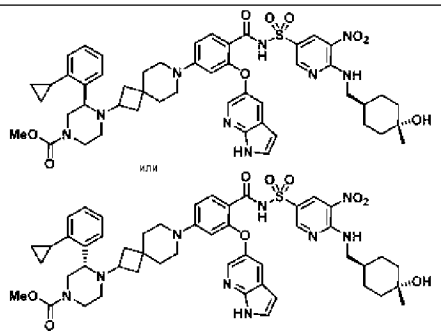
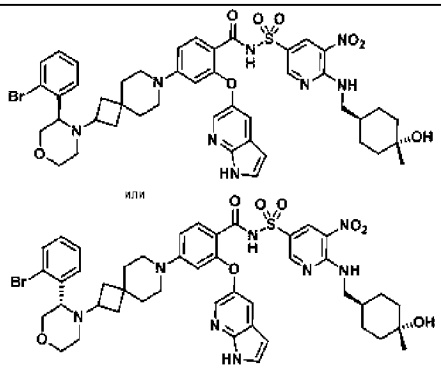
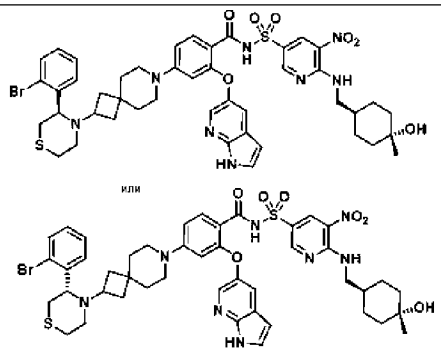
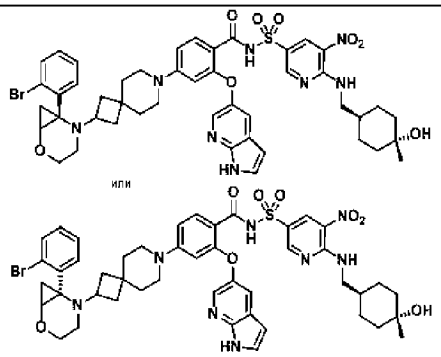
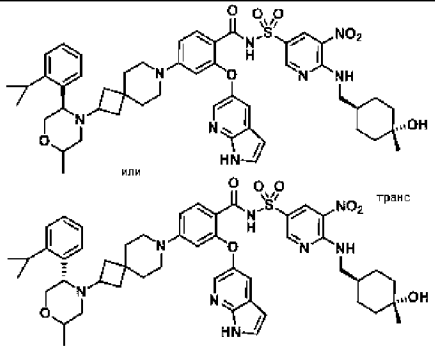
Пример	Структура	Название	Данные
A-90		(R или S)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-*N*-((5-нитро-6-(((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 833 $[M+1]^+$
A-91		(R или S)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-*N*-((5-нитро-6-(((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 835 $[M+1]^+$
A-92		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((3R или 3S)-3-(2-изопропилфенил)-2-метилморфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 921 $[M+1]^+$
A-93		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((3R или 3S)-3-(2-циклопропилфенил)-2-метилморфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 919 $[M+1]^+$
A-94		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)-3-метилморфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 921 $[M+1]^+$

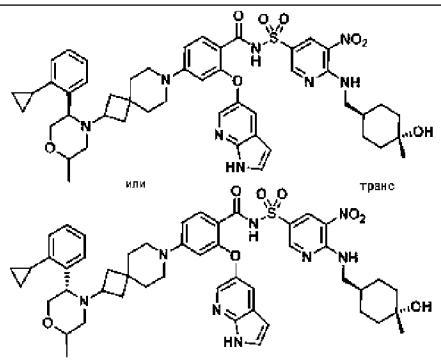
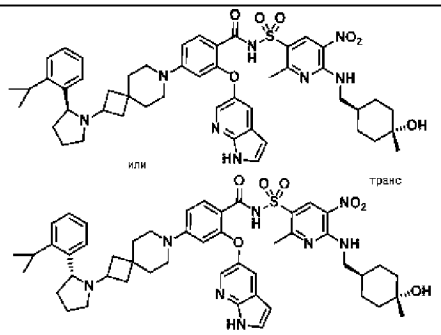
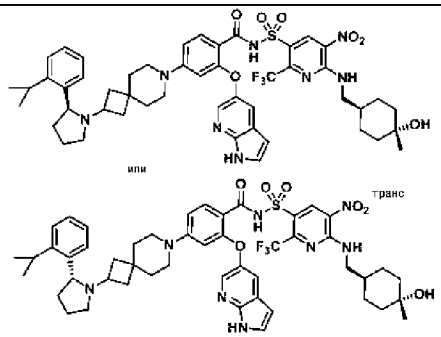
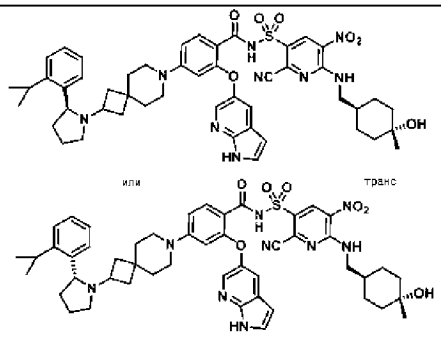
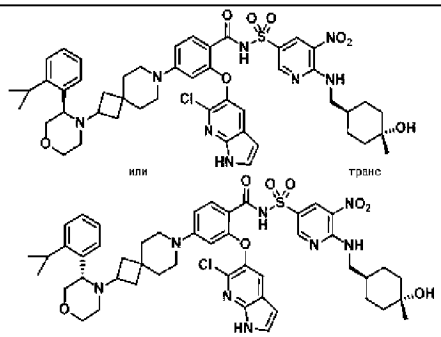
Пример	Структура	Название	Данные
A-95		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-3-(2-циклопропилфенил)-3-метилморфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 919 $[M+1]^+$
A-96		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-циклопропилфенил)-4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 982 $[M+1]^+$
A-97a A-97b		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((6-(((3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((1R или 1S)-1-(2-циклопропилфенил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 871 $[M+1]^+$
A-98		(R или S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(3-(2-циклопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((5-нитро-6-(((тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 893 $[M+1]^+$
A-99		(R или S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(3-(2-циклопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((5-нитро-6-(((1-оксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метил)амино)пиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 909 $[M+1]^+$

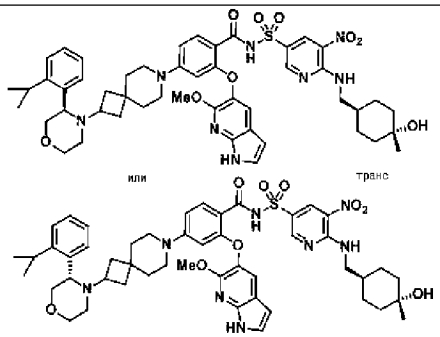
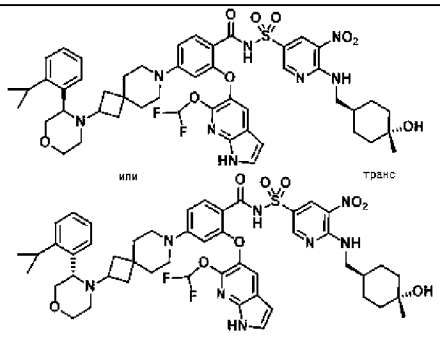
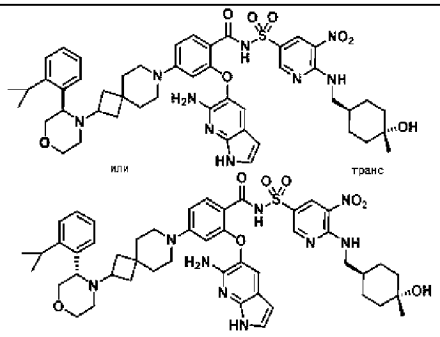
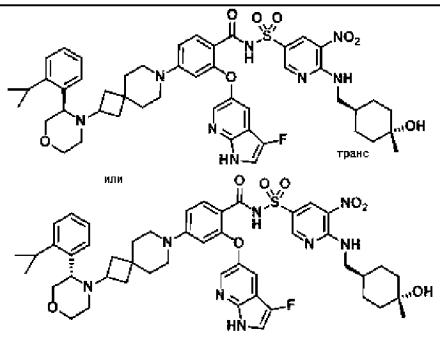
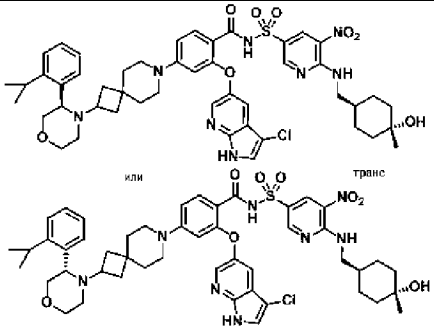
Пример	Структура	Название	Данные
A-100		(R или S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(3-(2-циклопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((6-(((1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 925 $[M+1]^+$
A-101		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((3R или 3S)-1-имино-3-(2-циклопропилфенил)-1-оксидо-1λ⁶-тиоморфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 954 $[M+1]^+$
A-102		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((3R или 3S)-3-(2-изопропилфенил)-1-оксидотиоморфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 939 $[M+1]^+$
A-103		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)-1,1-диоксидотиоморфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 955 $[M+1]^+$
A-104		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((3R или 3S)-1-имино-3-(2-изопропилфенил)-1-оксидо-1λ⁶-тиоморфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 954 $[M+1]^+$

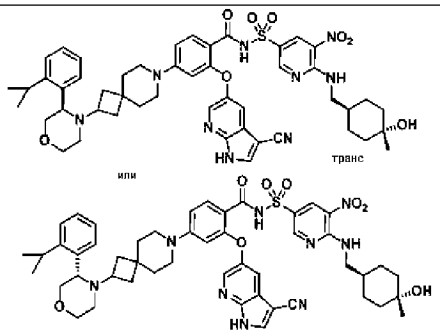
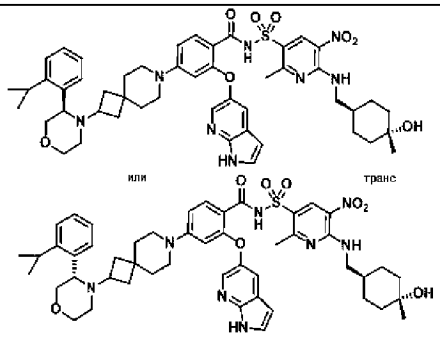
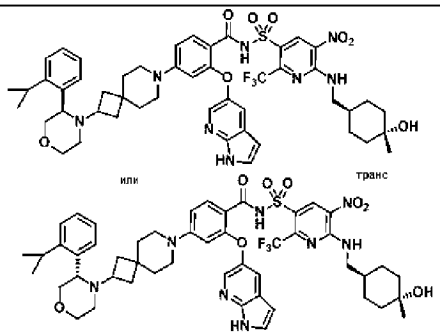
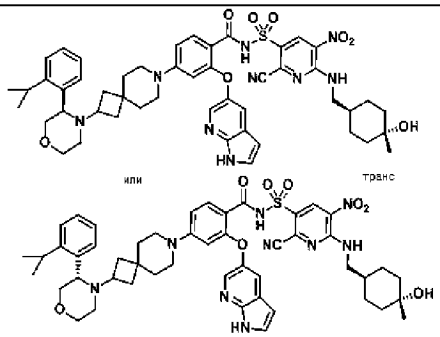
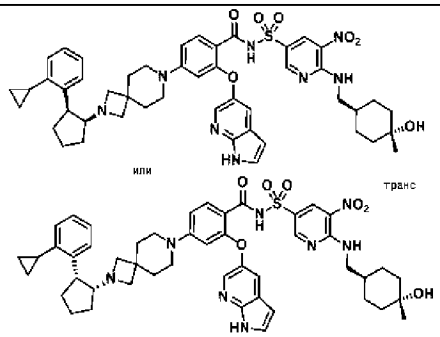
Пример	Структура	Название	Данные
A-105		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((3R или 3S)-3-(2-циклопропилфенил)-1-оксидотиоморфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 937 $[M+1]^+$
A-106		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-3-(2-циклопропилфенил)-1,1-диоксидотиоморфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 953 $[M+1]^+$
A-107		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-3-(2-циклопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-2-метил-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 919 $[M+1]^+$
A-108		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-3-(2-циклопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитро-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 973 $[M+1]^+$
A-109		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((2-циано-6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-циклопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 930 $[M+1]^+$

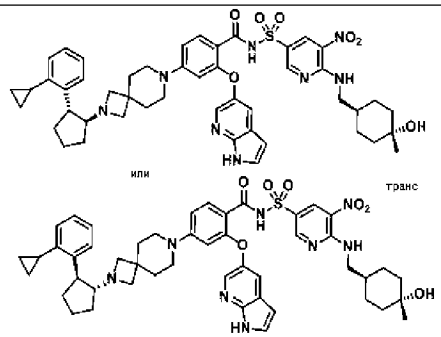
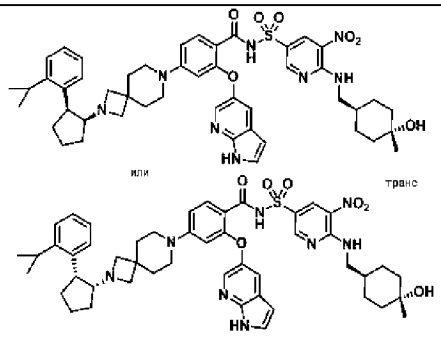
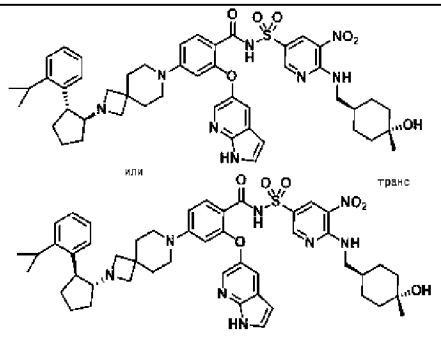
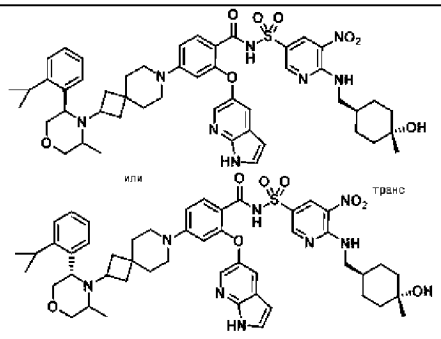
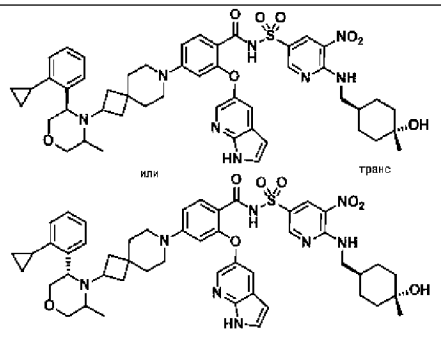
Пример	Структура	Название	Данные
A-110		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-4-циклопропил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 946 $[M+1]^+$
A-111		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-4-циклопропил-2-(2-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 944 $[M+1]^+$
A-112		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-4-ацетил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 948 $[M+1]^+$
A-113		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-4-ацетил-2-(2-циклопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 946 $[M+1]^+$
A-114		метил (R или S)-4-(7-(3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)карбамоил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-карбоксилат	MS-ESI (m/z): 964 $[M+1]^+$

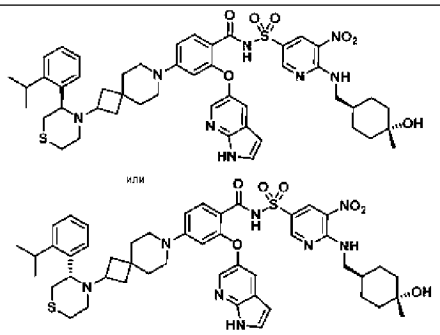
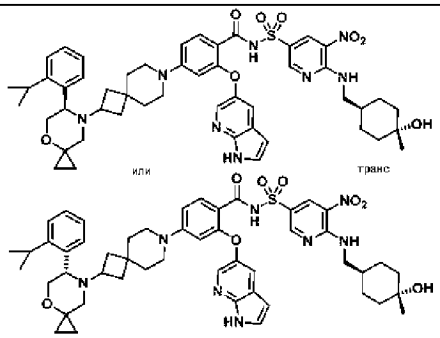
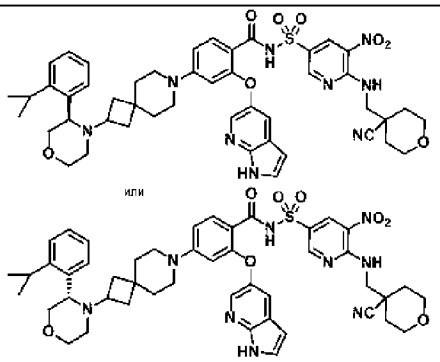
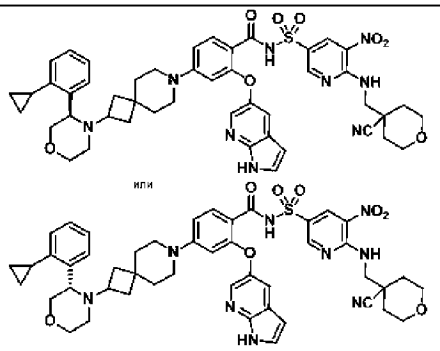
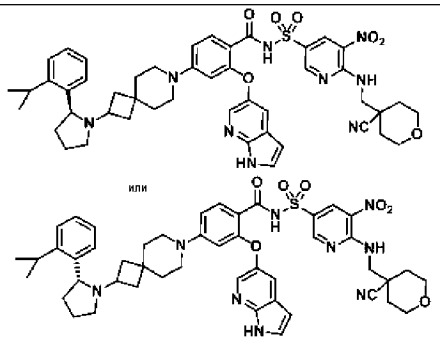
Пример	Структура	Название	Данные
A-115		метил (R или S)-4-(7-(3-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)карбамоил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-(2-циклопропилфенил)пиперазин-1-карбоксилат	MS-ESI (m/z): 962 $[M+1]^+$
A-116		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-3-(2-бромфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 943, 945 $[M+1]^+$
A-117		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-3-(2-бромфенил)тиоморфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 959, 961 $[M+1]^+$
A-118		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((6R или S)-6-(2-бромфенил)-2-окса-5-азабицикло[4,1,0]гептан-5-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 955, 957 $[M+1]^+$
A-119		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((5R или 5S)-5-(2-изопропилфенил)-2-метилморфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 921 $[M+1]^+$

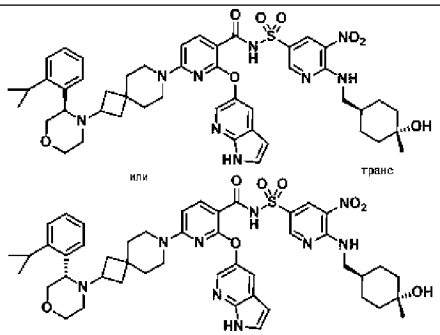
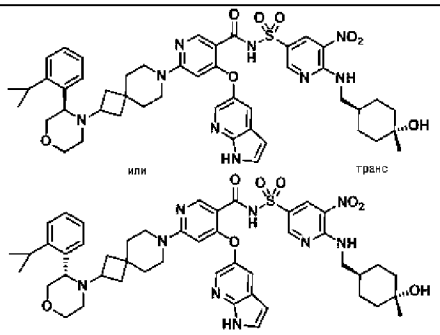
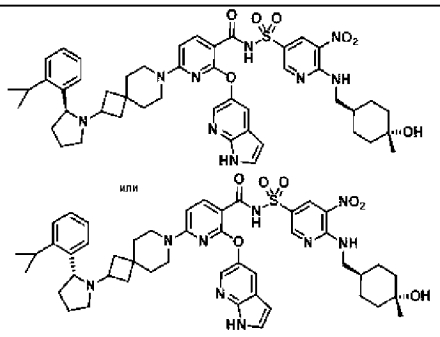
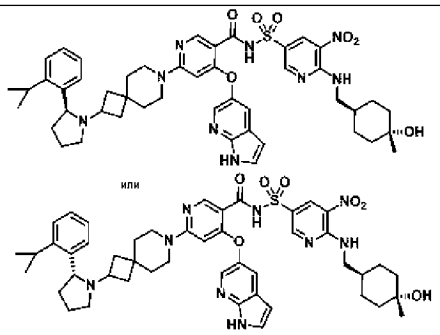
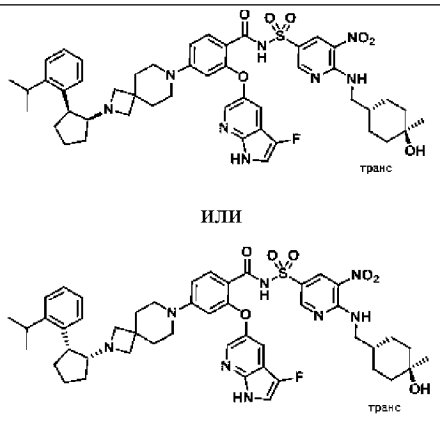
Пример	Структура	Название	Данные
A-120		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((5R или 5S)-5-(2-циклопропилфенил)-2-метилморфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 919 $[M+1]^+$
A-121		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-2-метил-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 905 $[M+1]^+$
A-122		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитро-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 959 $[M+1]^+$
A-123		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((2-циано-6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 916 $[M+1]^+$
A-124		2-((6-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 941 $[M+1]^+$

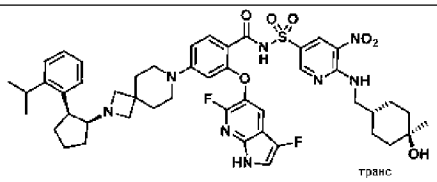
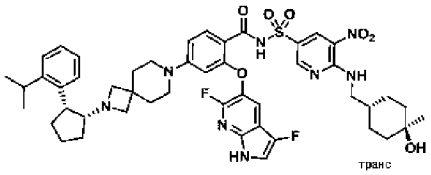
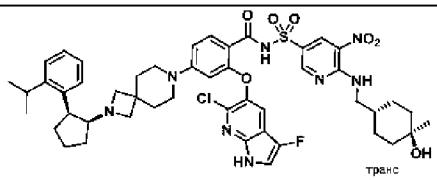
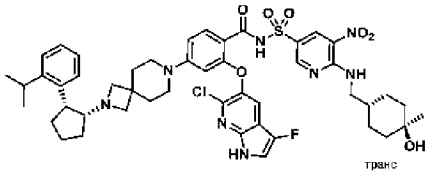
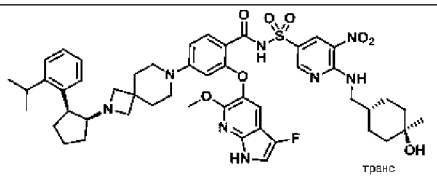
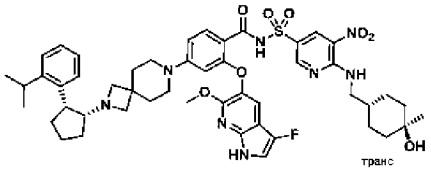
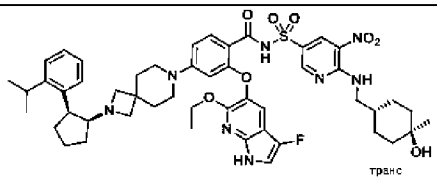
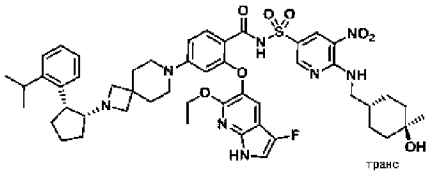
Пример	Структура	Название	Данные
A-125		N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-метокси-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 937 $[M+1]^+$
A-126		2-((6-(дифторметокси)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 973 $[M+1]^+$
A-127		2-((6-амино-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 922 $[M+1]^+$
A-128		2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 925 $[M+1]^+$
A-129		2-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 941 $[M+1]^+$

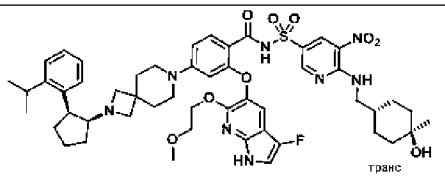
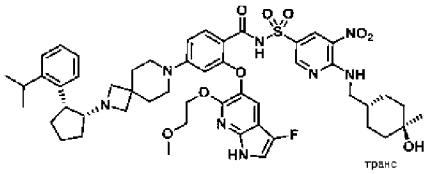
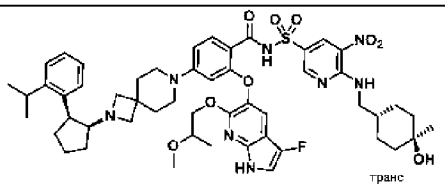
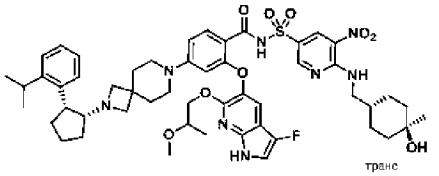
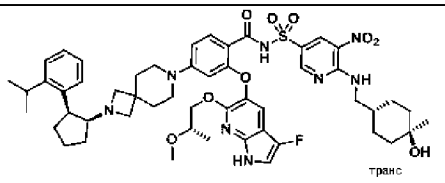
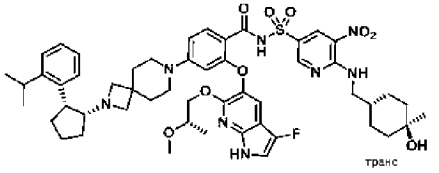
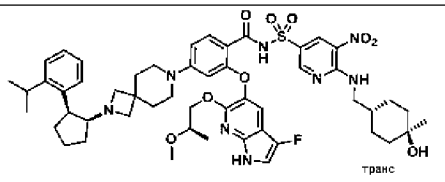
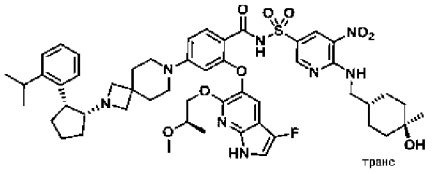
Пример	Структура	Название	Данные
A-130		2-((3-циано-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 932 $[M+1]^+$
A-131		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-2-метил-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 921 $[M+1]^+$
A-132		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитро-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 975 $[M+1]^+$
A-133		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((2-циано-6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 932 $[M+1]^+$
A-134		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((1R, 2R или 1S, 2S)-2-(2-циклопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 889 $[M+1]^+$

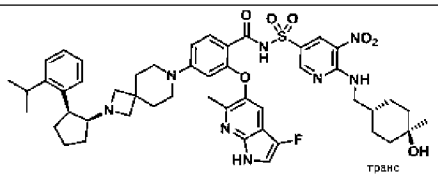
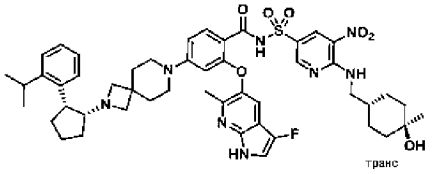
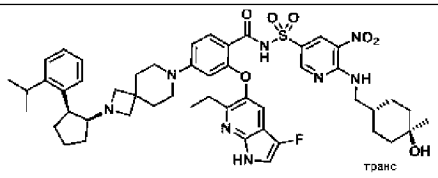
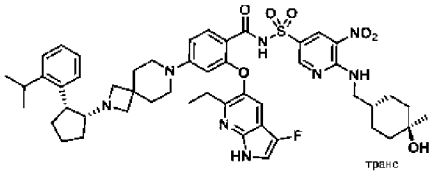
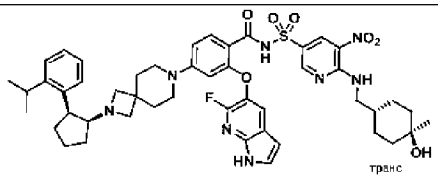
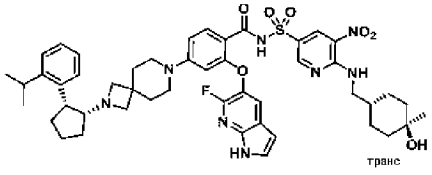
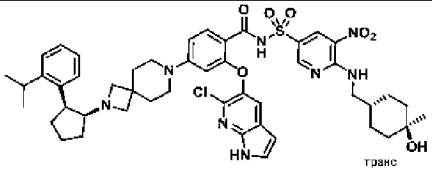
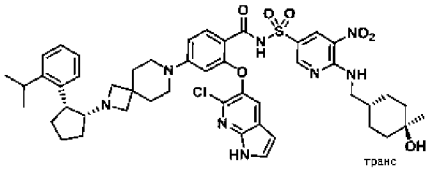
Пример	Структура	Название	Данные
A-135		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((1R, 2S или 1S, 2R)-2-(2-циклопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 889 $[M+1]^+$
A-136		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((1R, 2R или 1S, 2S)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 891 $[M+1]^+$
A-137		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((1R, 2S или 1S, 2R)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 891 $[M+1]^+$
A-138		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((3R или 3S)-3-(2-изопропилфенил)-5-метилморфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 921 $[M+1]^+$
A-139		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((3R или 3S)-3-(2-циклопропилфенил)-5-метилморфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 919 $[M+1]^+$

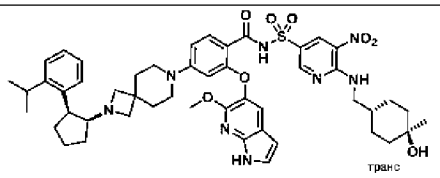
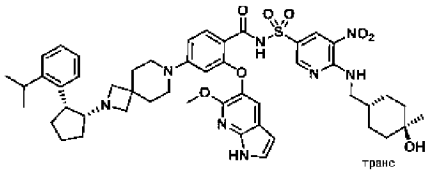
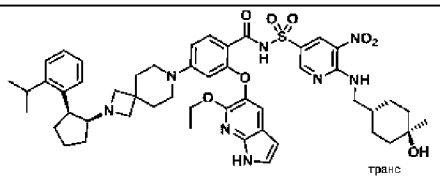
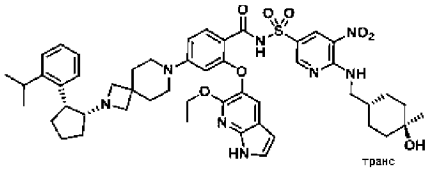
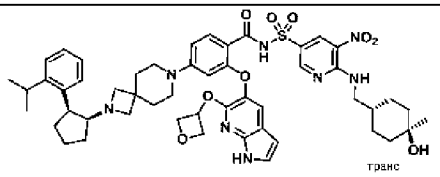
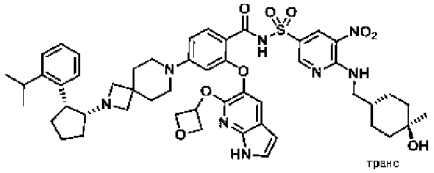
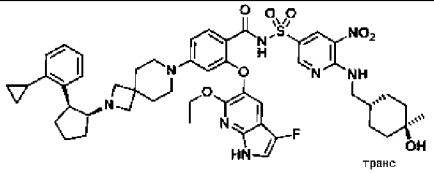
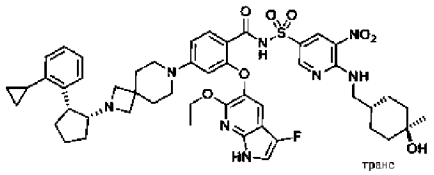
Пример	Структура	Название	Данные
A-140		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)тиоморфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 923 $[M+1]^+$
A-141		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-6-(2-изопропилфенил)-4-окса-7-азаспиро[2.5]октан-7-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 933 $[M+1]^+$
A-142		(R или S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((6-(((4-цианотетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-(3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 904 $[M+1]^+$
A-143		(R или S)- -2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((6-(((4-цианотетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-(3-(2-циклопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 902 $[M+1]^+$
A-144		(R или S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((6-(((4-цианотетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 888 $[M+1]^+$

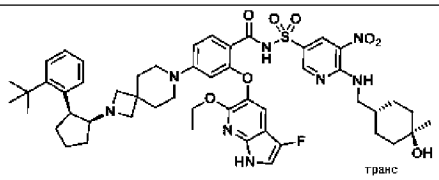
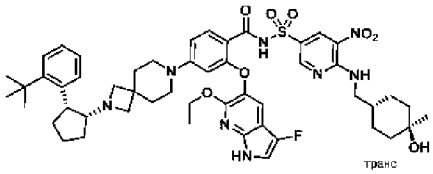
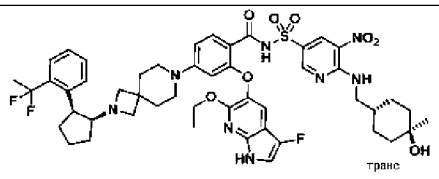
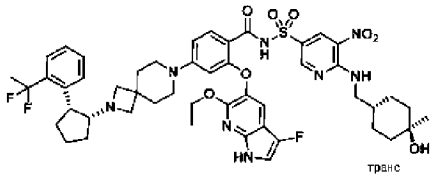
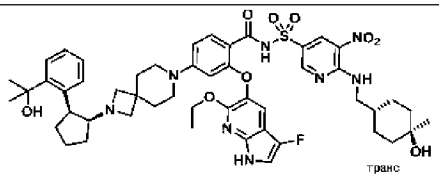
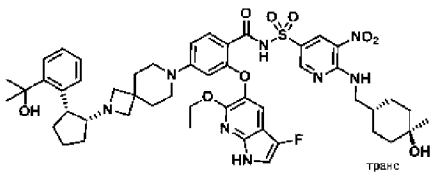
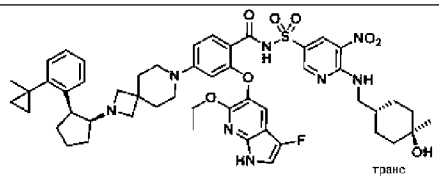
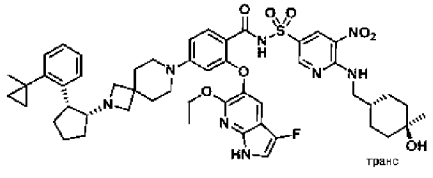
Пример	Структура	Название	Данные
A-145		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-6-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)никотинамид	MS-ESI (m/z): 908 $[M+1]^+$
A-146		4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-6-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)никотинамид	MS-ESI (m/z): 908 $[M+1]^+$
A-147		2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-6-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)никотинамид	MS-ESI (m/z): 892 $[M+1]^+$
A-148		4-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-6-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)никотинамид	MS-ESI (m/z): 892 $[M+1]^+$
A-149		2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 909 $[M+1]^+$

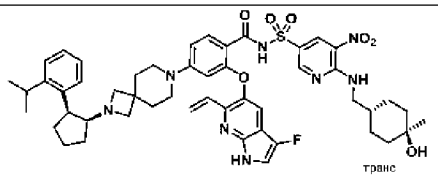
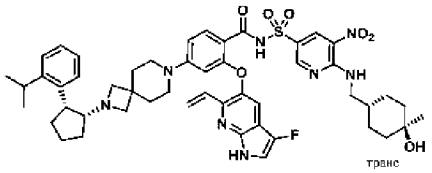
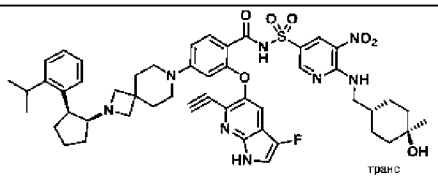
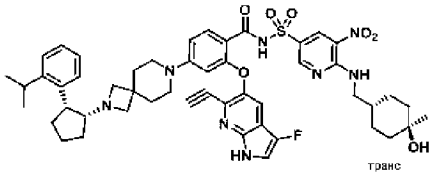
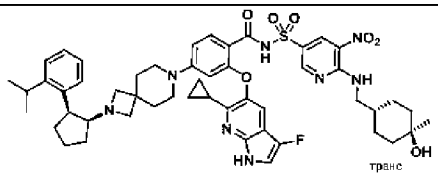
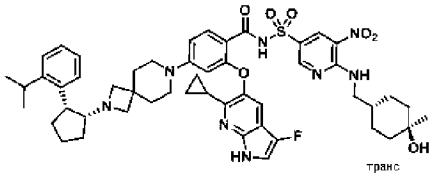
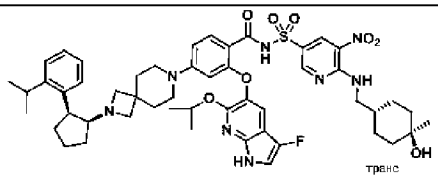
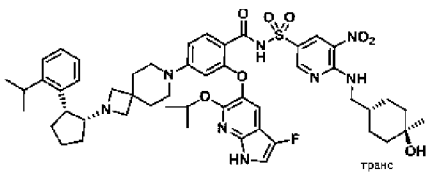
Пример	Структура	Название	Данные
A-150	 транс или  транс	2-((3,6-дифтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 927 $[M+1]^+$
A-151	 транс или  транс	2-((6-хлор-3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 944 $[M+1]^+$
A-152	 транс или  транс	2-((3-фтор-6-метокси-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 939 $[M+1]^+$
A-153	 транс или  транс	2-((6-этокси-3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 953 $[M+1]^+$

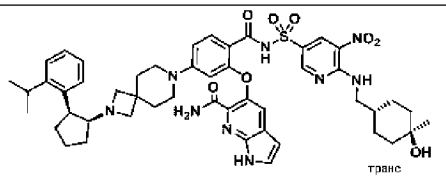
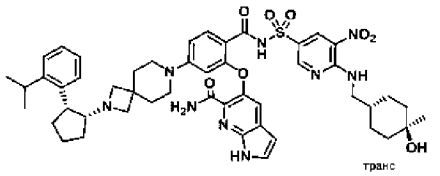
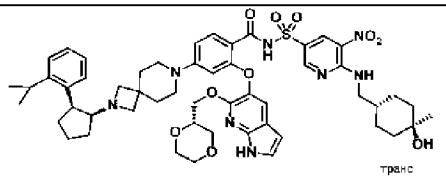
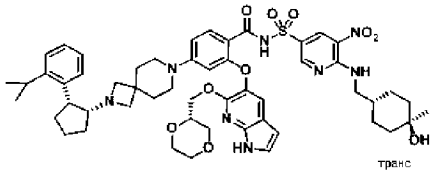
Пример	Структура	Название	Данные
A-154	 транс или  транс	2-((3-фтор-6-(2-метоксиэтокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 983 $[M+1]^+$
A-155	 транс или  транс	2-((3-фтор-6-(2-метоксипропокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 997 $[M+1]^+$
A-155a	 транс или  транс	2-((3-фтор-6-((*S*)-2-метоксипропокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 997 $[M+1]^+$
A-155b	 транс или  транс	2-((3-фтор-6-((*R*)-2-метоксипропокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 997 $[M+1]^+$

Пример	Структура	Название	Данные
A-156	 транс или  транс	2-((3-фтор-6-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 923 $[M+1]^+$
A-157	 транс или  транс	2-((6-этил-3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 937 $[M+1]^+$
A-158	 транс или  транс	2-((6-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 909 $[M+1]^+$
A-159	 транс или  транс	2-((6-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 925 $[M+1]^+$

Пример	Структура	Название	Данные
A-160	 транс или  транс	*N*-((6-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-метокси-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 921 $[M+1]^+$
A-161	 транс или  транс	2-((6-этокси-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 935 $[M+1]^+$
A-162	 транс или  транс	*N*-((6-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-(оксетан-3-илокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 963 $[M+1]^+$
A-163	 транс или  транс	4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-циклопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-этокси-3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 951 $[M+1]^+$

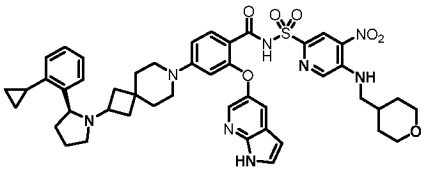
Пример	Структура	Название	Данные
A-164	 или 	4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-(*трет*-бутил)фенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-этокси-3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 967 $[M+1]^+$
A-165	 или 	4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-(1,1-дифторэтил)фенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-этокси-3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 975 $[M+1]^+$
A-166	 или 	2-((6-этокси-3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 969 $[M+1]^+$
A-167	 или 	2-((6-этокси-3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-(1-метилциклопропил)фенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 965 $[M+1]^+$

Пример	Структура	Название	Данные
A-168	 транс или  транс	2-((3-фтор-6-винил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 935 $[M+1]^+$
A-169	 транс или  транс	2-((6-этинил-3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 933 $[M+1]^+$
A-170	 транс или  транс	2-((6-циклопропил-3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 949 $[M+1]^+$
A-171	 транс или  транс	2-((3-фтор-6-изопропокси-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 967 $[M+1]^+$

Пример	Структура	Название	Данные
A-172	 транс или  транс	5-(2-(((6-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)карбамоил)-5-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксамид	MS-ESI (m/z): 934 $[M+1]^+$
A-173	 транс или  транс	2-((6-(((*S*)-1,4-диоксан-2-ил)метокси)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((6-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-5-нитропиридин-3-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1007 $[M+1]^+$

Пример B-1a

[348] (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)-пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-нитро-5-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-2-ил)сульфонил)бензамид (B-1a)



B-1a

[349] 2-Хлор-5-фторпиридин-1-оксид (B-1-a)

[350] К раствору 2-хлор-5-фторпиридина (7,7 г, 58 ммоль) в TFA (180 мл) при 70°C по каплям добавляли 30% H_2O_2, и перемешивали смесь при той же температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали досуха в условиях пониженного давления. Остаток разбавляли водой, нейтрализовывали добавлением 10% водного Na_2CO_3 и экстрагировали DCM/MeOH = 10:1, экстракты концентрировали. Остаток очищали путем перекристаллизации с EA:PE = 1:9 с получением указанного в заголовке соединения, 2-хлор-5-фторпиридин-1-оксида (B-1-a). MS-ESI (m/z): 148 $[M+1]^+$.

[351] 2-Хлор-5-фтор-4-нитропиридин-1-оксид (B-1-b)

[352] Смесь 2-хлор-5-фторпиридин-1-оксида (B-1-a) (7,2 г, 49 ммоль) и KNO_3 (22,0 г, 217 ммоль) в H_2SO_4 (100 мл) перемешивали при 120°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до к.т. и вливали в лед (400 г), после чего перемешивали в течение 10 мин и фильтровали. Влажный осадок растворяли в DCM. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, 2-хлор-5-фтор-4-нитропиридин-1-оксида (B-1-b). MS-ESI (m/z): 193 $[M+1]^+$.

[353] 2-Хлор-4-нитро-5-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-1-оксид (B-1-c)

[354] К раствору 2-хлор-5-фтор-4-нитропиридин-1-оксида (B-1-b) (542 мг, 2,82 ммоль) в THF (25 мл) добавляли (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамин (487 мг, 4,23 ммоль) и TEA (0,5 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 15 минут. Реакционную смесь разбавляли водой и EtOAc. Смесь подкисляли добавлением 2н HCl и фильтровали с получением указанного в заголовке соединения, 2-хлор-4-нитро-5-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-1-оксида (B-1-c). MS-ESI (m/z): 288 $[M+1]^+$.

[355] 5-((*трет*-Бутоксикарбонил)((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-2-хлор-4-нитропиридин-1-оксид (B-1-d)

[356] Смесь 2-хлор-4-нитро-5-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-пиридин-1-оксида (B-1-c) (470 мг, 1,64 ммоль), $(Boc)_2O$ (1,2 г, 5,5 ммоль) и DMAP (300 мг, 2,46 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) перемешивали при 50°C в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии, элюируя EtOAc/PE (1:3) с получением указанного в заголовке соединения, 5-((*трет*-бутоксикарбонил)((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-2-хлор-4-нитропиридин-1-оксида (B-1-d). MS-ESI (m/z): 388 $[M+1]^+$.

[357] 2-(Бензилтио)-5-((*трет*-бутоксикарбонил)((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-амино)-4-нитропиридин-1-оксид (B-1-e)

[358] Смесь 5-((*трет*-бутоксикарбонил)((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-2-хлор-4-нитропиридин-1-оксида (B-1-d) (10 мг, 0,025 ммоль), Na_2S (6 мг, 0,077 ммоль) и 18-краун-6 (10 мг, 0,038 ммоль) в DMA (0,25 мл) перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. Затем, добавляли BnBr (30 мг, 0,175 ммоль), и перемешивали смесь при 20°C в течение 10 минут. Смесь гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc. Экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc/PE (1:1) с получением указанного в заголовке соединения 2-(бензилтио)-5-

((*трет*-бутоксикарбонил)((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-4-нитропиридин-1-оксида (B-1-e). MS-ESI (m/z): 476 $[M+1]^+$.

[359] 5-((*трет*-Бутоксикарбонил)((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-4-нитро-2-сульфамоилпиридин-1-оксид (B-1-f)

[360] К раствору 2-(бензилтио)-5-((*трет*-бутоксикарбонил)((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-4-нитропиридин-1-оксида (B-1-e) (167 мг, 0,35 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) при 0°C добавляли уксусную кислоту (2 мл) и воду (2 мл), а затем медленно добавляли DCH (276 мг, 1,73 ммоль), и перемешивали полученную смесь при 0°C в течение 10 минут. Смесь медленно добавляли в $NH_3 \cdot H_2O$ (15 мл) на бане со льдом в воде и экстрагировали EtOAc. Экстракты концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя DCM/MeOH (50:1) с получением указанного в заголовке соединения, 5-((*трет*-бутоксикарбонил)((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-амино)-4-нитро-2-сульфамоилпиридин-1-оксида (B-1-f). MS-ESI (m/z): 433 $[M+1]^+$.

[361] 4-Нитро-5-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-2-сульфонамид (B-1-g)

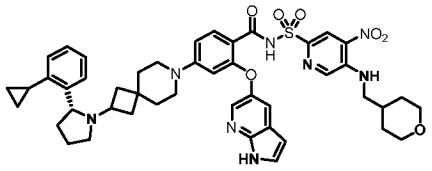
[362] К раствору 5-((*трет*-бутоксикарбонил)((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-4-нитро-2-сульфамоилпиридин-1-оксида (B-1-f) (100 мг, 0,23 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли PCl_3 (3 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Затем, добавляли TFA (10 мл), и перемешивали смесь при к.т. в течение 30 минут. Смесь концентрировали, остаток растворяли в DCM, органическую фазу промывали насыщенным $NaHCO_3$ и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом препаративной TLC (DCM:MeOH = 20:1) с получением указанного в заголовке соединения, 4-нитро-5-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-2-сульфонамид (B-1-g). MS-ESI (m/z): 315 $[M-1]^-$.

[363] (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)-пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-нитро-5-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-2-ил)сульфонил)бензамид (B-1a)

[364] (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)-пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-нитро-5-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-2-ил)сульфонил)бензамид (B-1a) получали в соответствии со способом синтеза соединения 1 путем замены 6-(((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)-амино)-5-нитропиридин-3-сульфонамида (C-a) 4-нитро-5-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-2-сульфонамидом (B-1-g). MS-ESI (m/z): 861 $[M+1]^+$.

Пример B-1b

[365] (R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)-пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-нитро-5-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-2-ил)сульфонил)бензамид (B-1b)

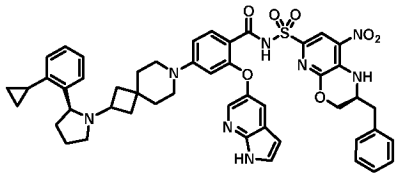


B-1b

[366] (R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)-пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-((4-нитро-5-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-2-ил)сульфонил)бензамид (B-1b) получали в соответствии со способом синтеза соединения B-1a путем замены (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение A) (R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензойной кислотой (Промежуточное соединение E). MS-ESI (m/z): 861 $[M+1]^+$.

Пример B-2a

[367] 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-(((S)-2-бензил-8-нитро-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((S)-2-(2-циклопропилфенил)-пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид (B-2a)



B-2a

[368] 2,6-Дихлорпиридин-4-амин (B-2-a)

[369] Смесь 2,6-дихлор-4-нитропиридина (2,0 г, 10 ммоль), порошкового железа (5,80 г, 104 ммоль), NH_4Cl (1,1 г, 20,7 ммоль) и воды (8 мл) в EtOH (40) перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь фильтровали через Celite и промывали MeOH. Объединенный фильтрат концентрировали, разбавляли EtOAc и водой. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, 2,6-дихлорпиридин-4-амина (B-2-a). MS-ESI (m/z): 163 $[M+1]^+$.

[370] 2,6-Дихлор-3-фторпиридин-4-амин (B-2-b)

[371] Смесь 2,6-дихлорпиридин-4-амина (1,0 г, 6,1 ммоль) (B-2-a) и Select-fluor (2,4 г, 6,8 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) и DMF (10 мл) перемешивали при 35°C в течение

ночи. Смесь гасили добавлением воды со льдом, смесь экстрагировали EtOAc, органический слой промывали солевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии, элюируя EtOAc/PE (1:9) с получением указанного в заголовке соединения, 2,6-дихлор-3-фторпиридин-4-амина (B-2-b). MS-ESI (m/z): 181 $[M+1]^+$.

[372] 2,6-Дихлор-3-фтор-4-нитропиридин-1-оксид (B-2-c)

[373] К раствору 2,6-дихлор-3-фторпиридин-4-амина (920 мг, 5,08 ммоль) (B-2-b) в H_2SO_4 (50 мл) при 0°C медленно добавляли 30% H_2O_2 (20 мл). Полученный раствор перемешивали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и гасили добавлением льда, смесь экстрагировали EtOAc, органический слой промывали солевым раствором, сушили и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, 2,6-дихлор-3-фтор-4-нитропиридин-1-оксида (B-2-c).

[374] (S)-2,6-дихлор-3-((1-гидрокси-3-фенилпропан-2-ил)амино)-4-нитропиридин-1-оксид (B-2-d)

[375] (S)-2,6-дихлор-3-((1-гидрокси-3-фенилпропан-2-ил)амино)-4-нитропиридин-1-оксид (B-2-d) синтезировали в соответствии со способом, описанным для соединения (B-1-c), путем замены 2-хлор-5-фтор-4-нитропиридин-1-оксида (B-1-b) и (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанамина 2,6-дихлор-3-фтор-4-нитропиридин-1-оксидом (B-2-c) и (S)-2-амино-3-фенилпропан-1-олом. MS-ESI (m/z): 358 $[M+1]^+$.

[376] (S)-2-бензил-6-хлор-8-нитро-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-5-оксид (B-2-e)

[377] К раствору (S)-2,6-дихлор-3-((1-гидрокси-3-фенилпропан-2-ил)амино)-4-нитропиридин-1-оксида (600 мг, 1,68 ммоль) (B-2-d) в THF (20 мл) добавляли NaH (134 мг, 5,58 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 0,5 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды со льдом, смесь экстрагировали EtOAc, органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, (S)-2-бензил-6-хлор-8-нитро-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-5-оксида (B-2-e). MS-ESI (m/z): 322 $[M+1]^+$.

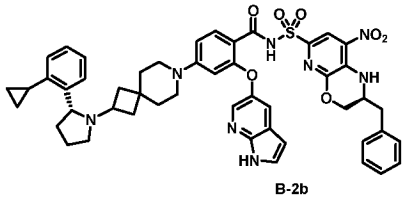
[378] 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-(((S)-2-бензил-8-нитро-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((S)-2-(2-циклопропилфенил)-пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид (B-2a)

[379] 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-(((S)-2-бензил-8-нитро-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((S)-2-(2-циклопропилфенил)-пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид (B-2a) синтезировали в соответствии со способом, описанным для соединения (B-1a), путем

замены 2-хлор-4-нитро-5-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-1-оксида (B-1-c) (S)-2-бензил-6-хлор-8-нитро-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-5-оксидом (B-2-e). MS-ESI (m/z): 895 $[M+1]^+$.

Пример B-2b

[380] 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-(((S)-2-бензил-8-нитро-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((R)-2-(2-циклопропилфенил)-пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид (B-2b)

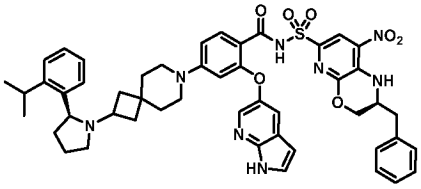


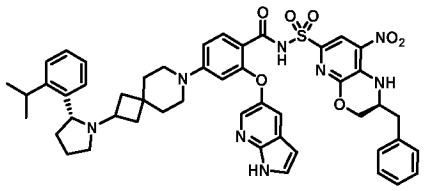
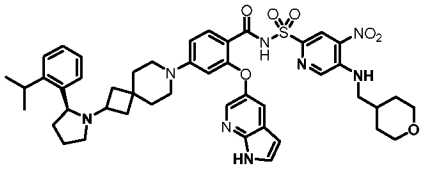
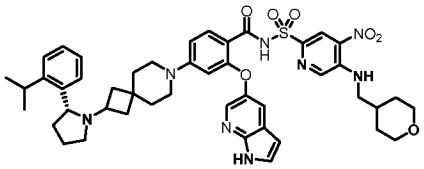
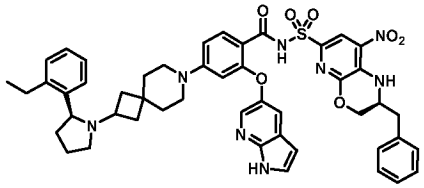
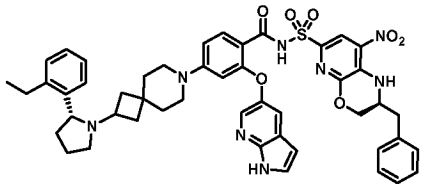
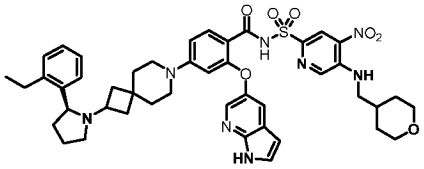
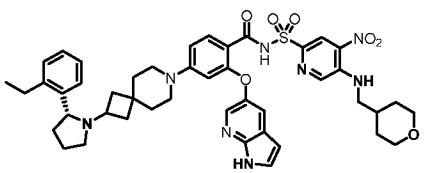
B-2b

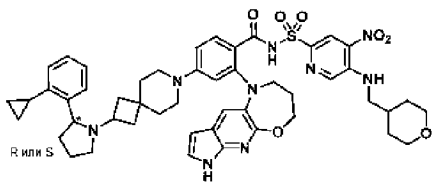
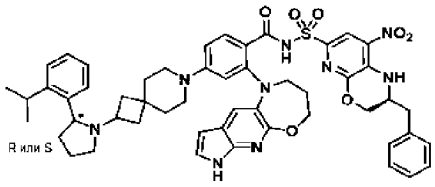
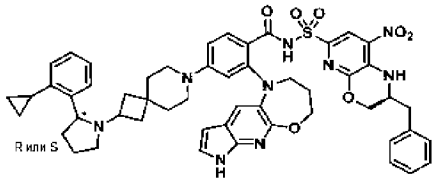
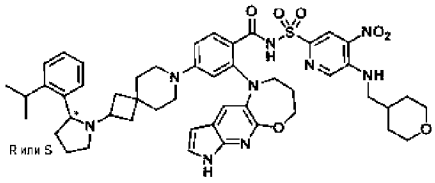
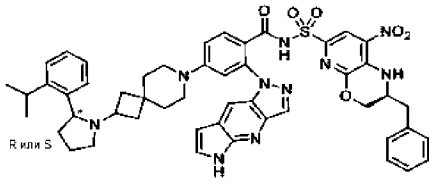
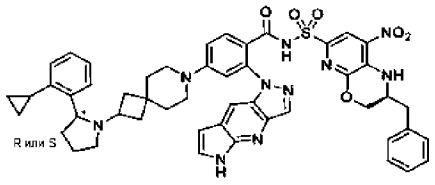
[381] 2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-N-(((S)-2-бензил-8-нитро-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((R)-2-(2-циклопропилфенил)-пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид (B-2b) получали в соответствии со способом синтеза соединения B-2a путем замены (S)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)-пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензойной кислоты (Промежуточное соединение A) (R)-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензойной кислотой (Промежуточное соединение E). MS-ESI (m/z): 895 $[M+1]^+$.

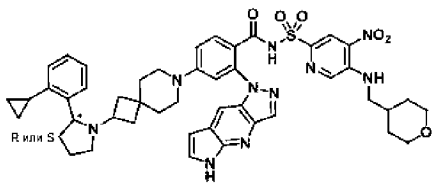
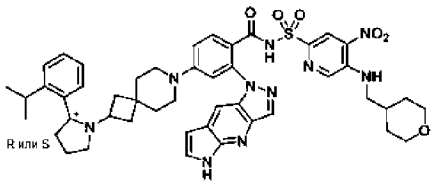
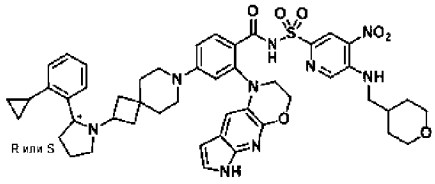
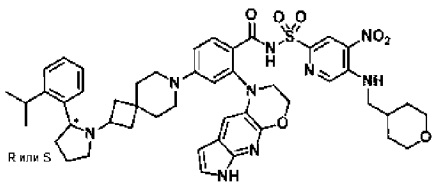
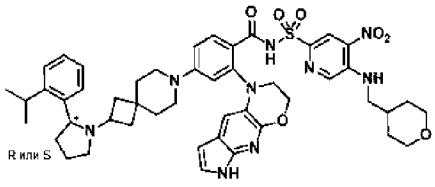
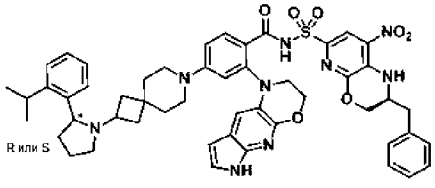
[382] Следуя по существу тем же методикам, что и описанные для Примеров B-1 ~ B-2, или с использованием сходных стратегий или способов синтеза, Примеры B-3 ~ B-68, перечисленные в Таблице 3, получали с использованием соответствующих промежуточных соединений, которые могут легко быть синтезированы способами, известными из уровня техники, и последовательных модификаций по мере необходимости. Структуры и названия Примеров B-3 ~ B-68 представлены в Таблице 3.

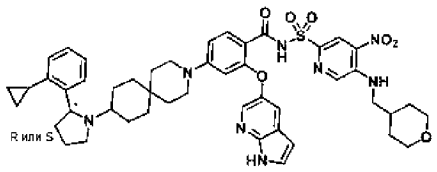
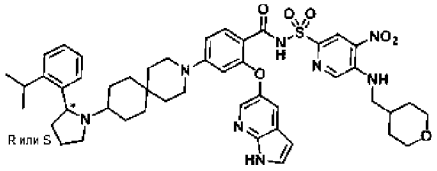
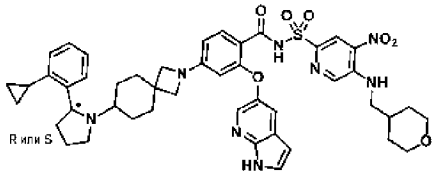
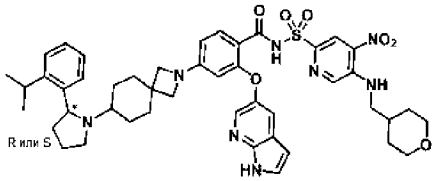
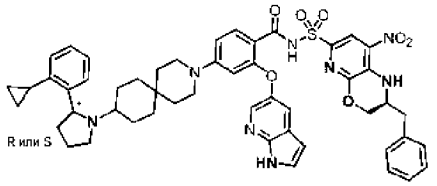
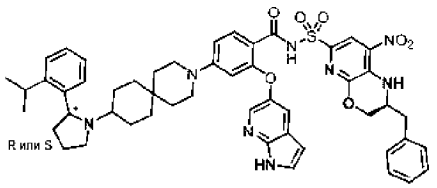
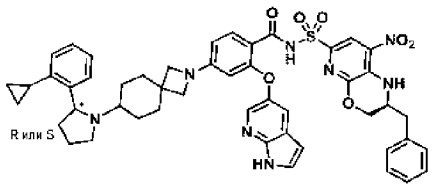
Таблица 3

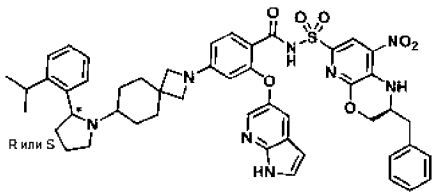
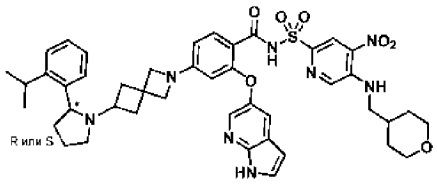
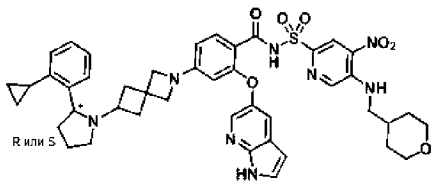
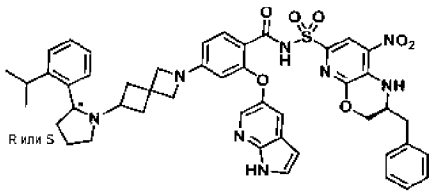
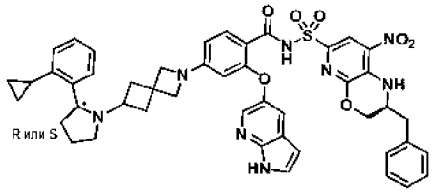
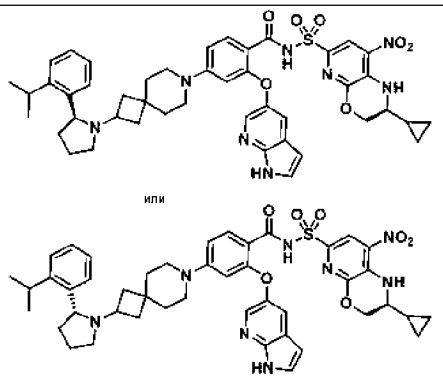
Пример	Структура	Название	Данные
B-3a		2-((1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-2-бензил-8-нитро-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((*S*)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 897 $[M+1]^+$

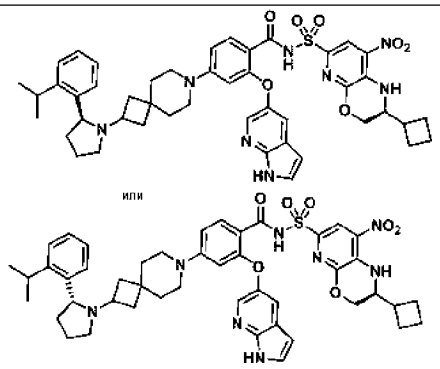
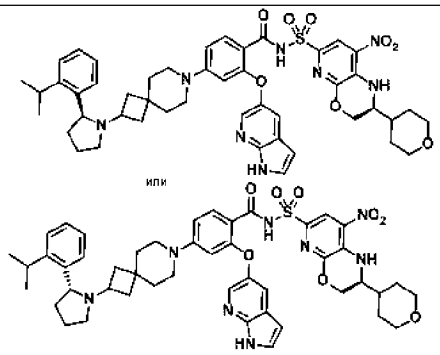
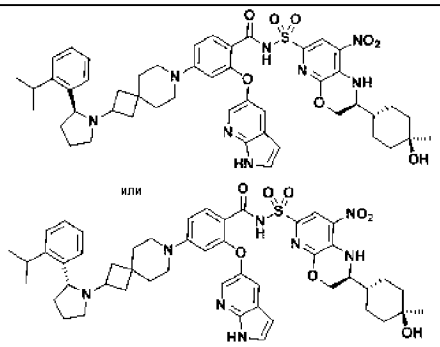
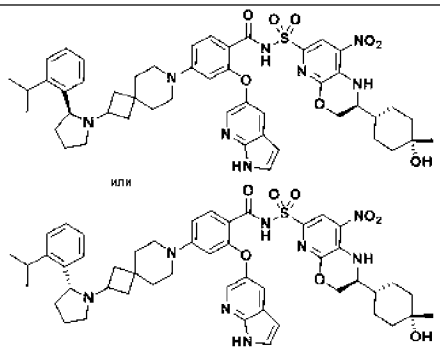
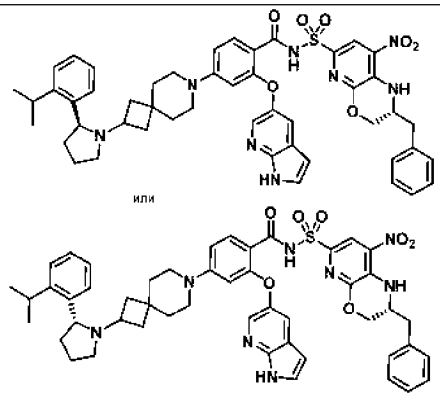
Пример	Структура	Название	Данные
B-3b		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((S)-2-бензил-8-нитро-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((R)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 897 $[M+1]^+$
B-4a		(*S*)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((4-нитро-5-(((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-2-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 863 $[M+1]^+$
B-4b		(*R*)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((4-нитро-5-(((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-2-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 863 $[M+1]^+$
B-5a		2-((1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-2-бензил-8-нитро-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((*S*)-2-(2-этилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 883 $[M+1]^+$
B-5b		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-2-бензил-8-нитро-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((*R*)-2-(2-этилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 883 $[M+1]^+$
B-6a		(*S*)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-этилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((4-нитро-5-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-2-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 849 $[M+1]^+$
B-6b		(*R*)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-(2-этилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((4-нитро-5-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-2-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 849 $[M+1]^+$

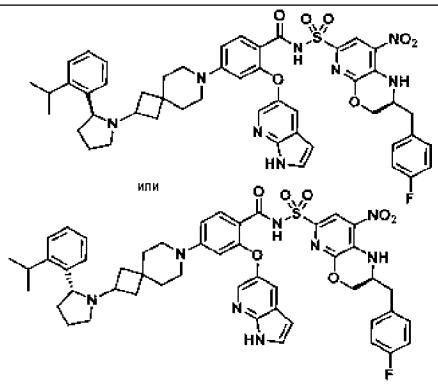
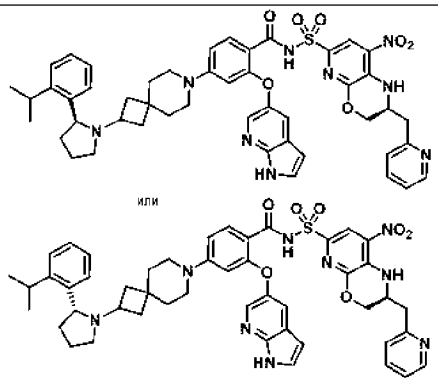
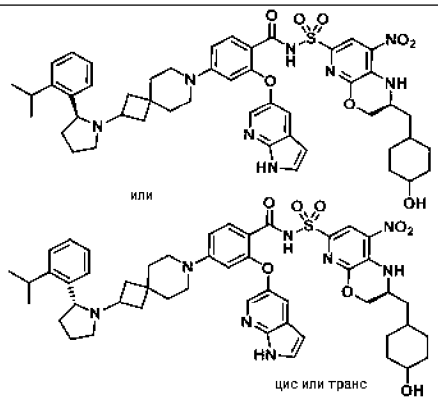
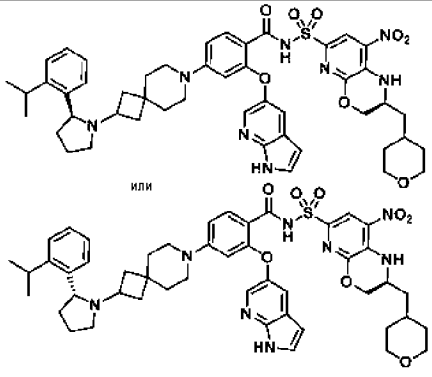
Пример	Структура	Название	Данные
B-7		4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-(3,4-дигидро-2*H*-пирроло[3',2':5,6]пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазепин-1(7*H*)-ил)-*N*-((4-нитро-5-(((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-2-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 916 $[M+1]^+$
B-8		*N*-(((*S*)-2-бензил-8-нитро-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-2-(3,4-дигидро-2*H*-пирроло[3',2':5,6]пиридо[2,3-b][1,4]оксазепин-1(7*H*)-ил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 952 $[M+1]^+$
B-9		*N*-(((*S*)-2-бензил-8-нитро-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-(3,4-дигидро-2*H*-пирроло[3',2':5,6]пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазепин-1(7*H*)-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 950 $[M+1]^+$
B-10		2-(3,4-дигидро-2*H*-пирроло[3',2':5,6]пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазепин-1(7*H*)-ил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((4-нитро-5-(((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-2-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 918 $[M+1]^+$
B-11		(*S*)-*N*-((2-бензил-8-нитро-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-(пиразоло[4,3-*b*]пирроло[3,2-*e*]пиридин-1(5*H*)-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 921 $[M+1]^+$
B-12		(*S*)-*N*-((2-бензил-8-нитро-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-(пиразоло[4,3-b]пирроло[3,2-e]пиридин-1(5*H*)-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 919 $[M+1]^+$

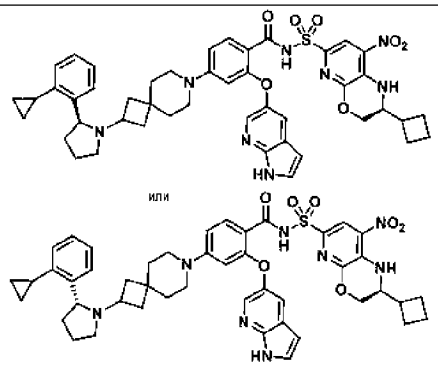
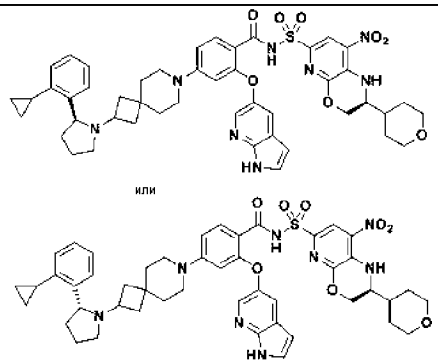
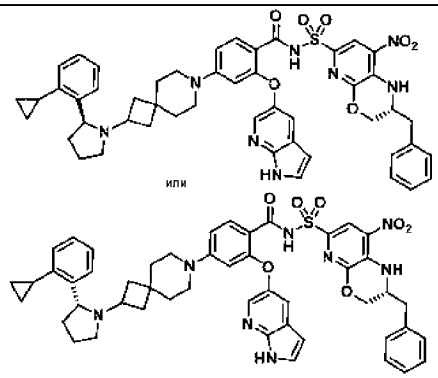
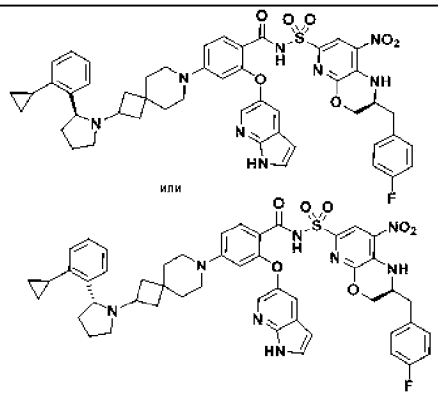
Пример	Структура	Название	Данные
B-13		4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((4-нитро-5-(((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-2-ил)сульфонил)-2-(пиразоло[4,3-*b*]пирроло[3,2-e]пиридин-1(5*H*)-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 885 $[M+1]^+$
B-14		4-(2-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((4-нитро-5-(((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-2-ил)сульфонил)-2-(пиразоло[4,3-*b*]пирроло[3,2-e]пиридин-1(5*H*)-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 887 $[M+1]^+$
B-15		4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-(2,3-дигидропирроло[3',2':5,6]пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1(6*H*)-ил)-*N*-((4-нитро-5-(((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-2-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 902 $[M+1]^+$
B-16		2-(2,3-дигидропирроло[3',2':5,6]пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1(6*H*)-ил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((4-нитро-5-(((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-2-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 904 $[M+1]^+$
B-17		(*S*)-*N*-((2-бензил-8-нитро-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-(2,3-дигидропирроло[3',2':5,6]пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1(6*H*)-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 936 $[M+1]^+$
B-18		(*S*)-*N*-((2-бензил-8-нитро-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-2-(2,3-дигидропирроло[3',2':5,6]пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-1(6*H*)-ил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 938 $[M+1]^+$

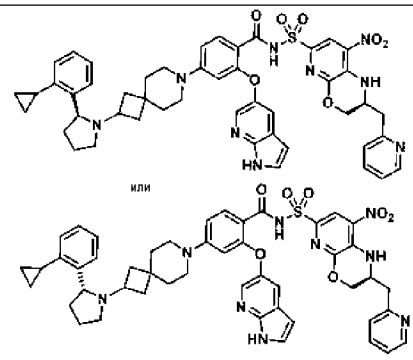
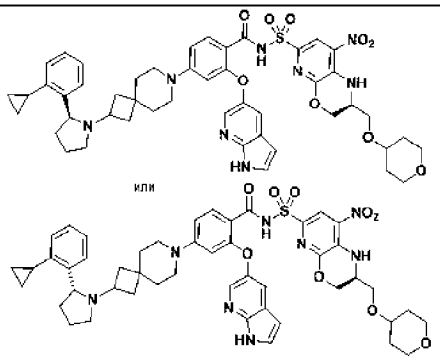
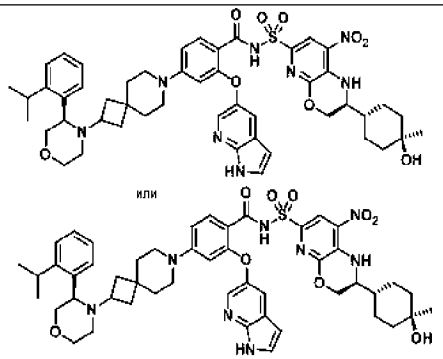
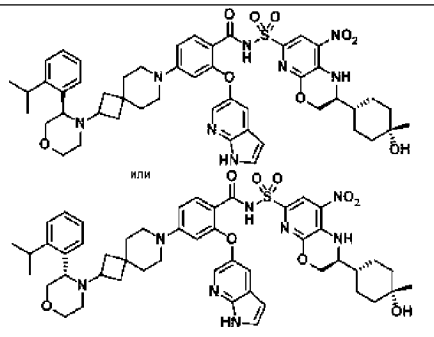
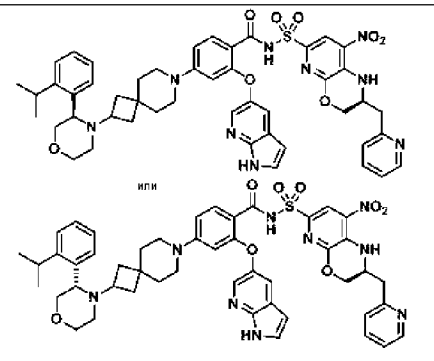
Пример	Структура	Название	Данные
B-19		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(9-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-*N*-((4-нитро-5-(((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-2-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 889 $[M+1]^+$
B-20		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(9-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-*N*-((4-нитро-5-(((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-2-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 891 $[M+1]^+$
B-21		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(7-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-*N*-((4-нитро-5-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-2-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 861 $[M+1]^+$
B-22		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(7-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-*N*-((4-нитро-5-(((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-2-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 863 $[M+1]^+$
B-23		(*S*)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((2-бензил-8-нитро-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-4-(9-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 923 $[M+1]^+$
B-24		(*S*)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((2-бензил-8-нитро-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-4-(9-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-3-азаспиро[5.5]ундекан-3-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 925 $[M+1]^+$
B-25		(*S*)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((2-бензил-8-нитро-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-4-(7-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 895 $[M+1]^+$

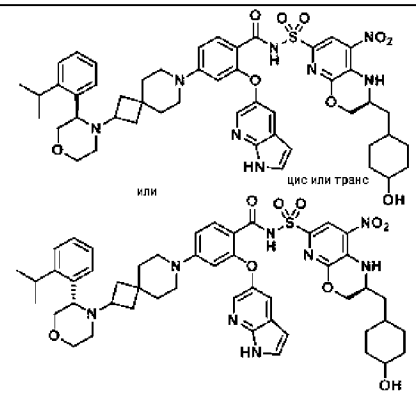
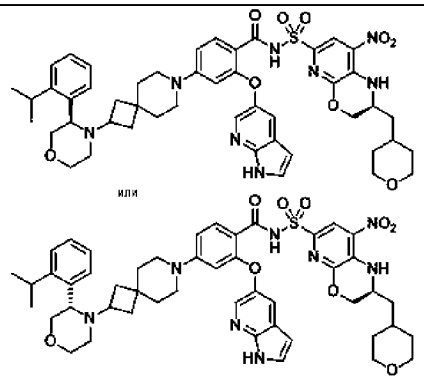
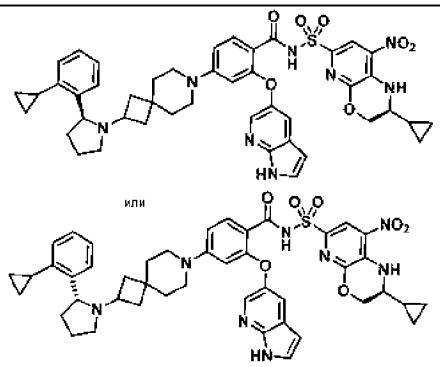
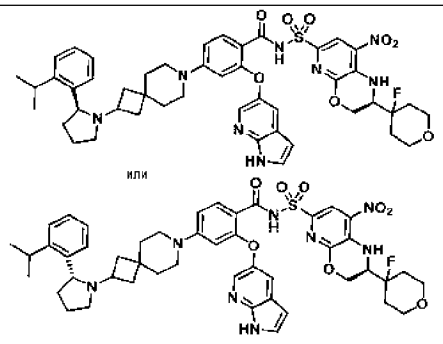
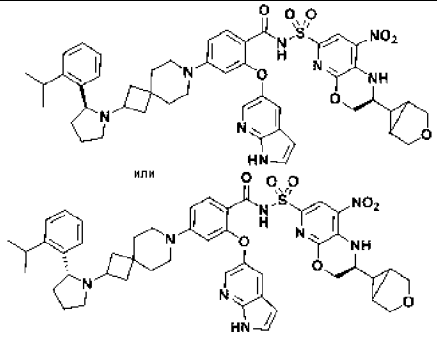
Пример	Структура	Название	Данные
B-26		(*S*)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((2-бензил-8-нитро-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-4-(7-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 897 $[M+1]^+$
B-27		*2*-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-*N*-((4-нитро-5-(((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-2-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 835 $[M+1]^+$
B-28		*2*-((1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(6-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-*N*-((4-нитро-5-(((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)пиридин-2-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 833 $[M+1]^+$
B-29		(*S*)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-N-((2-бензил-8-нитро-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-4-(6-(2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 869 $[M+1]^+$
B-30		(*S*)-2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-N-((2-бензил-8-нитро-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-4-(6-(2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 867 $[M+1]^+$
B-31a или B-31b		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-2-циклопропил-8-нитро-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 847 $[M+1]^+$

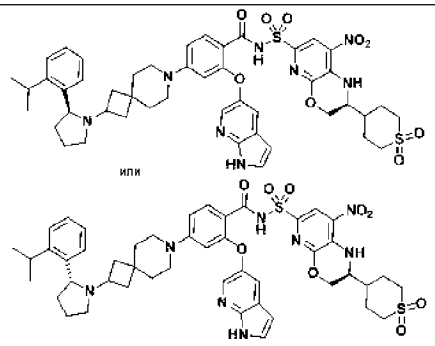
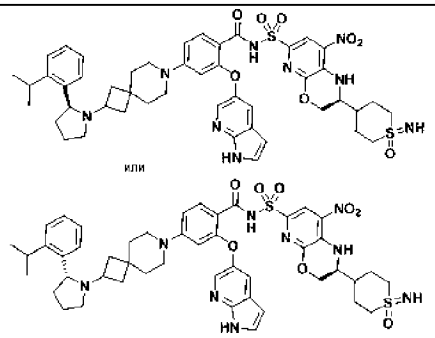
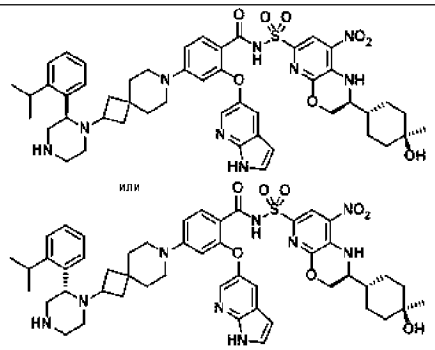
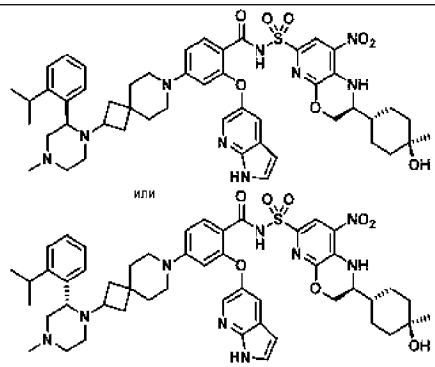
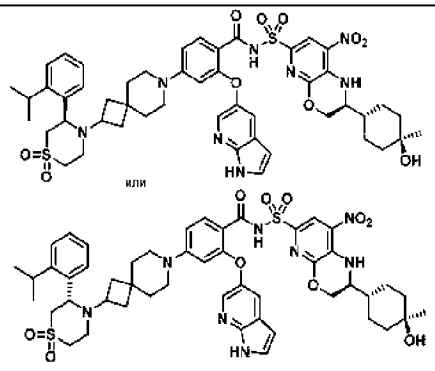
Пример	Структура	Название	Данные
B-32a B-32b		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-2-циклобутил-8-нитро-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 861 $[M+1]^+$
B-33		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((*S*)-8-нитро-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 891 $[M+1]^+$
B-34		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-2-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-8-нитро-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 919 $[M+1]^+$
B-35		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-2-((1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-8-нитро-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 919 $[M+1]^+$
B-36		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*R*)-2-бензил-8-нитро-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 897 $[M+1]^+$

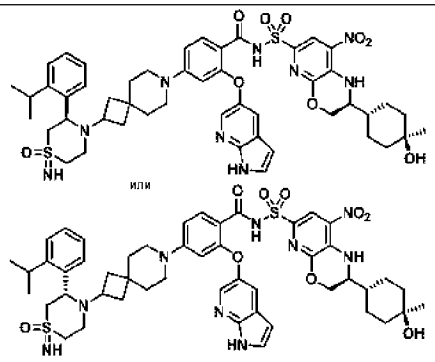
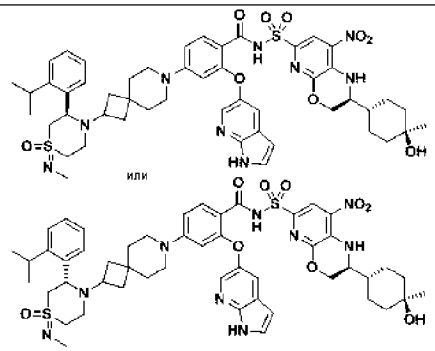
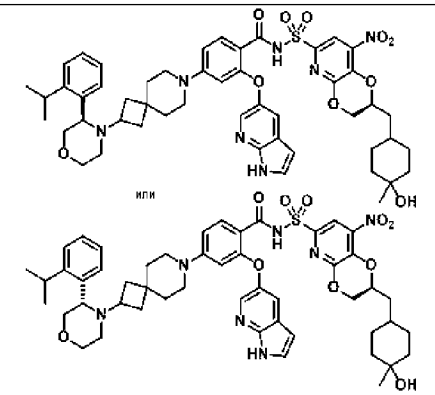
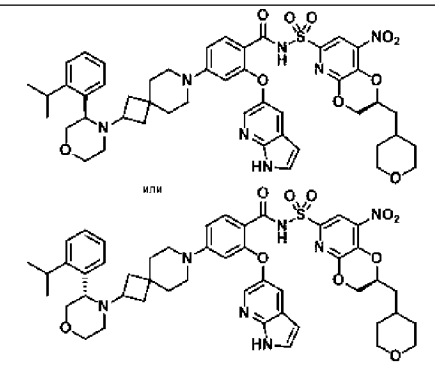
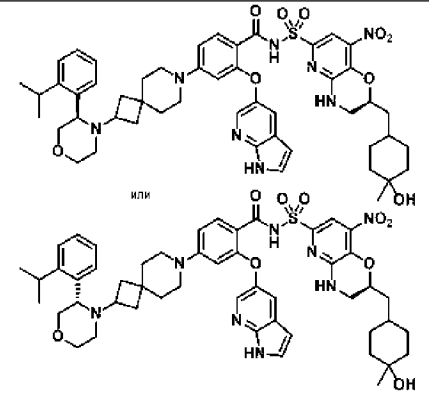
Пример	Структура	Название	Данные
B-37		2-((1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-2-(4-фторбензил)-8-нитро-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 915 $[M+1]^+$
B-38		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((*S*)-8-нитро-2-(пиридин-2-илметил)-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 898 $[M+1]^+$
B-39a B-39b		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-2-((4-гидроксициклогексил)метил)-8-нитро-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 919 $[M+1]^+$
B-40		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((S)-8-нитро-2-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 905 $[M+1]^+$

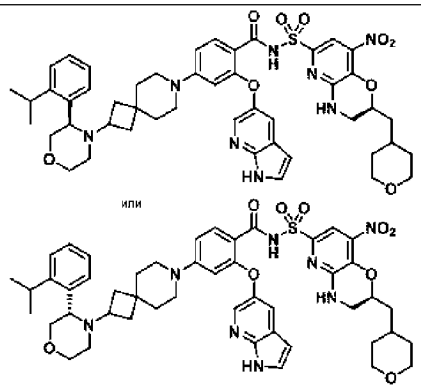
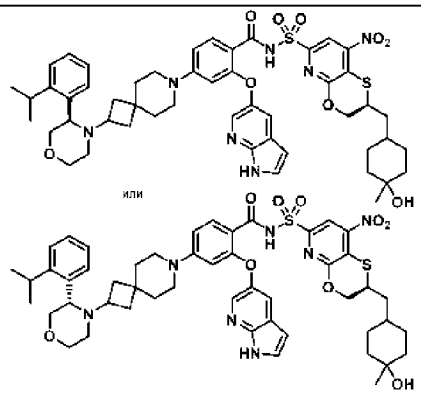
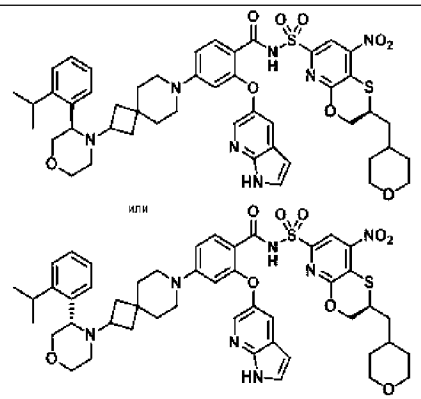
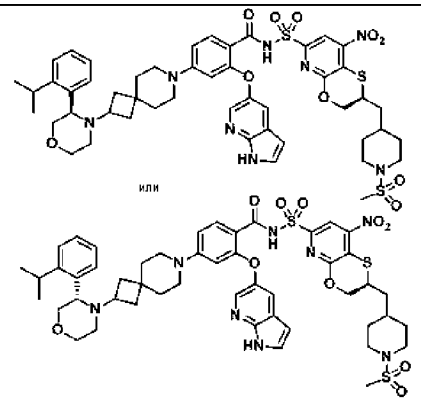
Пример	Структура	Название	Данные
B-41		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-2-циклобутил-8-нитро-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 859 $[M+1]^+$
B-42		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((*S*)-8-нитро-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 889 $[M+1]^+$
B-43		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*R*)-2-бензил-8-нитро-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 895 $[M+1]^+$
B-44		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((*S*)-2-(4-фторбензил)-8-нитро-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 913 $[M+1]^+$

Пример	Структура	Название	Данные
B-45		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((*S*)-8-нитро-2-(пиридин-2-илметил)-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 896 $[M+1]^+$
B-46		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((*S*)-8-нитро-2-(((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)окси)метил)-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 919 $[M+1]^+$
B-47		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-2-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-8-нитро-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 935 $[M+1]^+$
B-48		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-2-((1*s*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-8-нитро-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 935 $[M+1]^+$
B-49		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((*S*)-8-нитро-2-(пиридин-2-илметил)-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 914 $[M+1]^+$

B-50a B-50b		2-((1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-2-((4-гидроксициклогексил)метил)-8-нитро-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 935 $[M+1]^+$
B-51		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((*S*)-8-нитро-2-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 921 $[M+1]^+$
B-52		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-2-циклопропил-8-нитро-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 845 $[M+1]^+$
B-53		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*R*)-2-(4-фтортетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8-нитро-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 909 $[M+1]^+$
B-54		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((2*S*)-2-(3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-8-нитро-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 889 $[M+1]^+$

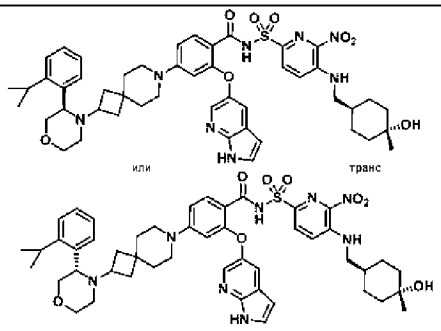
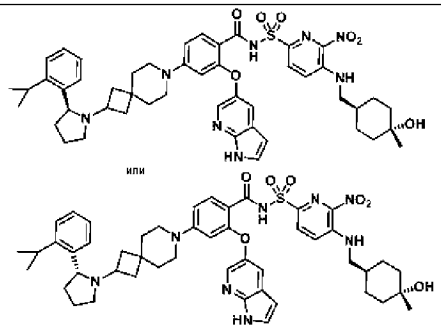
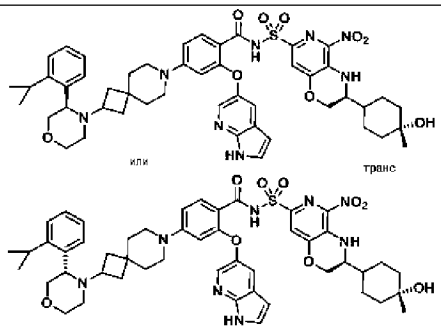
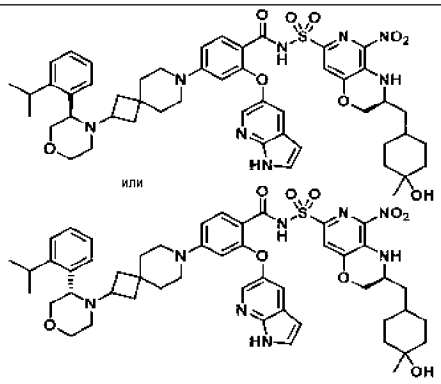
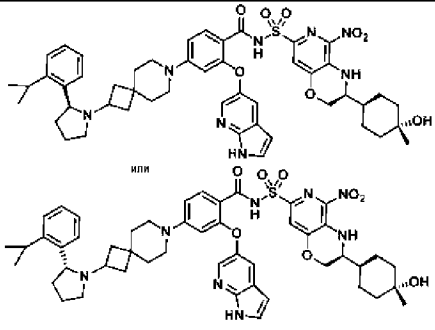
B-55		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-2-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-8-нитро-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 939 $[M+1]^+$
B-56		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-2-(1-имино-1-оксидогексагидро-1λ^6-тиопиран-4-ил)-8-нитро-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 938 $[M+1]^+$
B-57		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-2-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-8-нитро-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 934 $[M+1]^+$
B-58		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-2-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-8-нитро-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)-4-метилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 948 $[M+1]^+$
B-59		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-2-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-8-нитро-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)-1,1-диоксидотиоморфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 983 $[M+1]^+$

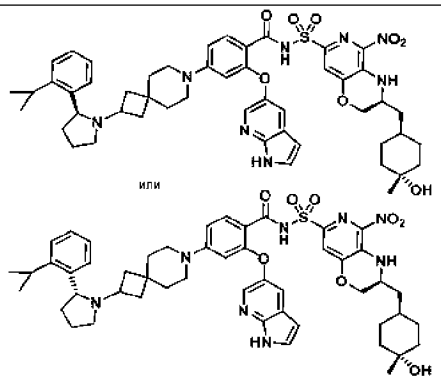
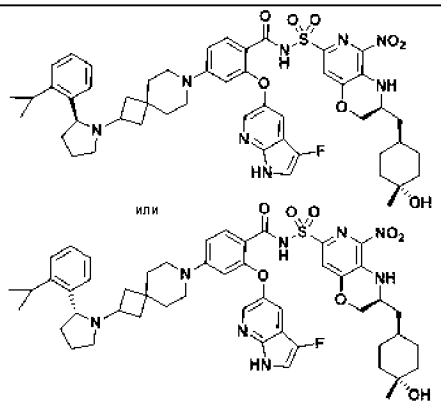
B-60		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-2-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-8-нитро-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((3*R* или 3*S*)-1-имино-3-(2-изопропилфенил)-1-оксидо-1λ^6-тиоморфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 982 $[M+1]^+$
B-61		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-2-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-8-нитро-2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((3*R* или 3*S*)-3-(2-изопропилфенил)-1-(метилимино)-1-оксидо-1λ^6-тиоморфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 996 $[M+1]^+$
B-62		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-2-((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)-8-нитро-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 950 $[M+1]^+$
B-63		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((*S*)-8-нитро-2-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-6-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 922 $[M+1]^+$
B-64		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-2-((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)-8-нитро-3,4-дигидро-2*H*-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((*S*)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 949 $[M+1]^+$

B-65		2-((1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((*S*)-8-нитро-2-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)-3,4-дигидро-2*H*-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 921 $[M+1]^+$
B-66		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-2-((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)-8-нитро-2,3-дигидро-[1,4]оксатиино[2,3-*b*]пиридин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 966 $[M+1]^+$
B-67		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((*S*)-8-нитро-2-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)-2,3-дигидро-[1,4]оксатиино[2,3-*b*]пиридин-6-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 938 $[M+1]^+$
B-68		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((*S*)-2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)метил)-8-нитро-2,3-дигидро-[1,4]оксатиино[2,3-b]пиридин-6-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1015 $[M+1]^+$

[383] Примеры C-1 ~ C-7, перечисленные в Таблице 4, получали с использованием соответствующих промежуточных соединений, которые могут легко быть синтезированы способами, известными из литературы или могут быть получены целым рядом способом, известных специалистам в данной области техники. Структуры и названия Примеров C-1 ~ C-7 представлены в Таблице 4.

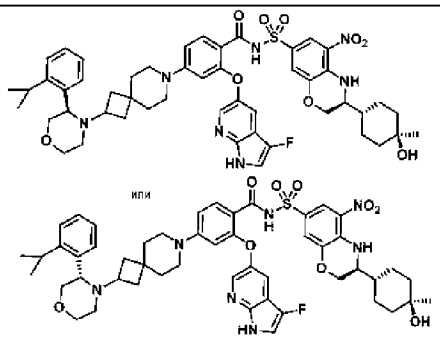
Таблица 4

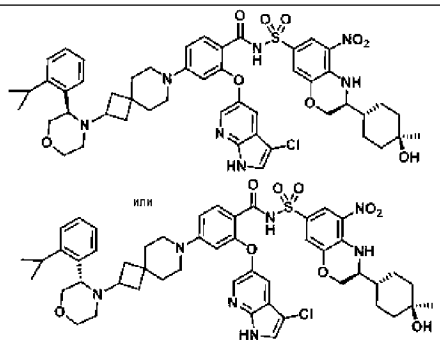
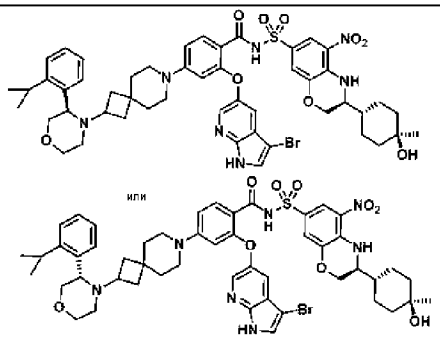
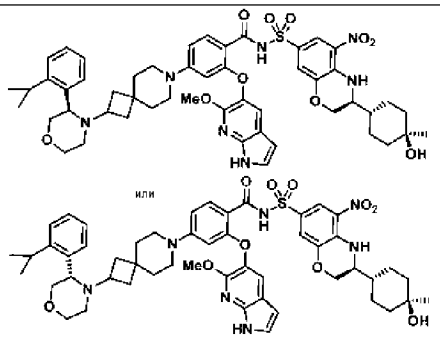
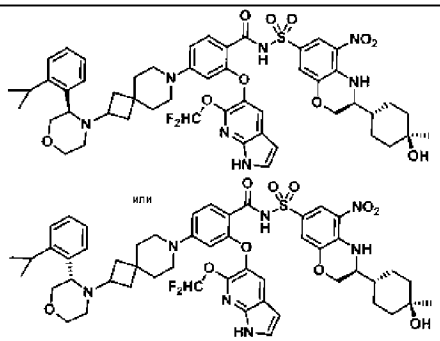
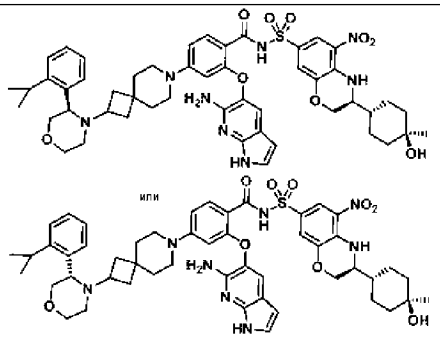
Пример	Структура	Название	Данные
C-1		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((5-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-6-нитропиридин-2-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 907 $[M+1]^+$
C-2		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((5-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-6-нитропиридин-2-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 891 $[M+1]^+$
C-3		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((3*S*)-3-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 935 $[M+1]^+$
C-4		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)-5-нитро-3,4-дигидро-2H-пиридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 949 $[M+1]^+$
C-5		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 919 $[M+1]^+$

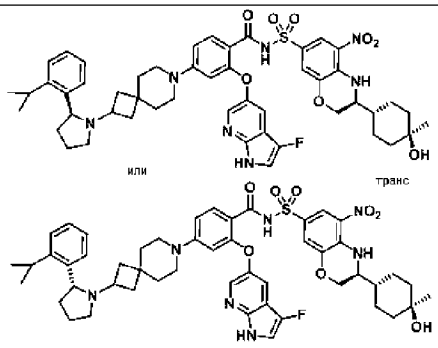
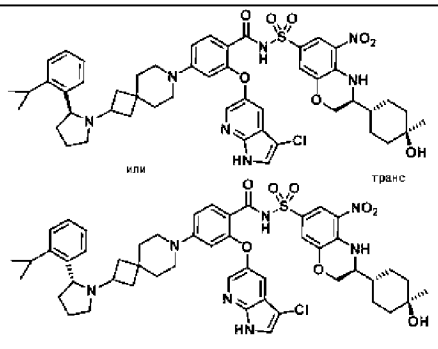
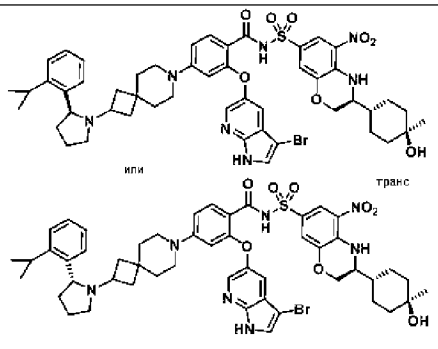
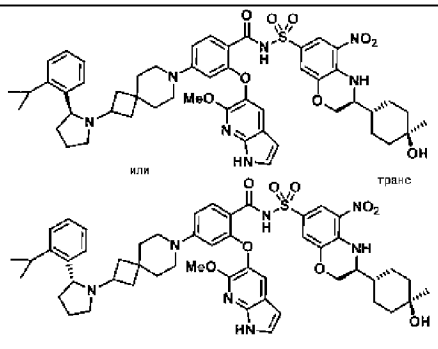
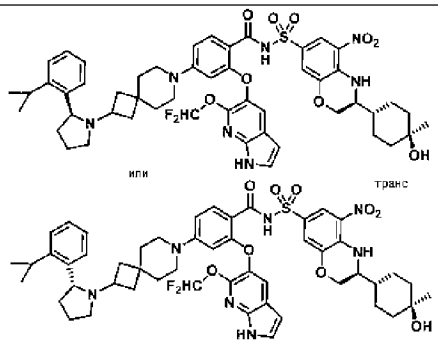
Пример	Структура	Название	Данные
C-6		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-(((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 933 $[M+1]^+$
C-7		2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-(((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-пиридо[4,3-*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 951 $[M+1]^+$

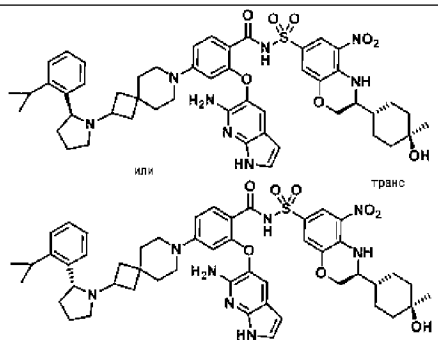
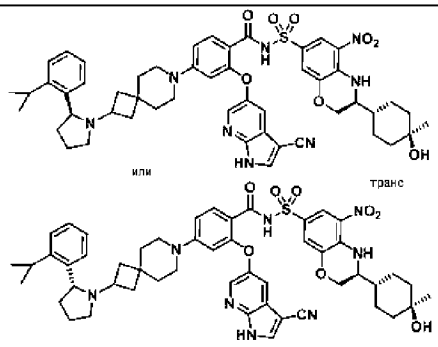
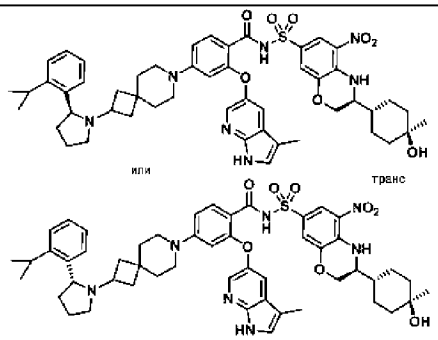
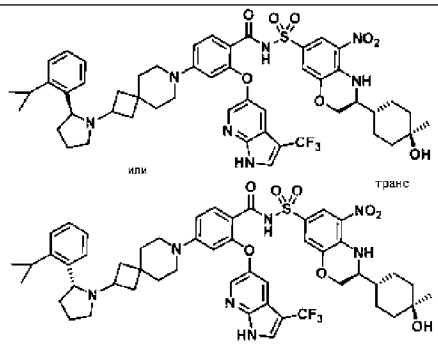
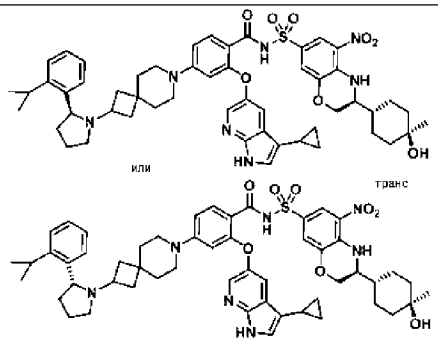
[384] Примеры D-1 ~ D-286, перечисленные в Таблице 5, получали с использованием соответствующих промежуточных соединений, которые могут легко быть синтезированы способами, известными из литературы или могут быть получены целым рядом способом, известных специалистам в данной области техники. Структуры и названия Примеров D-1 ~ D-286 представлены в Таблице 5.

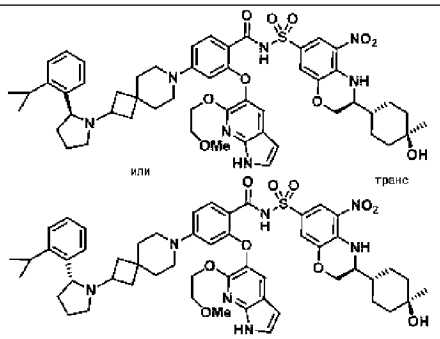
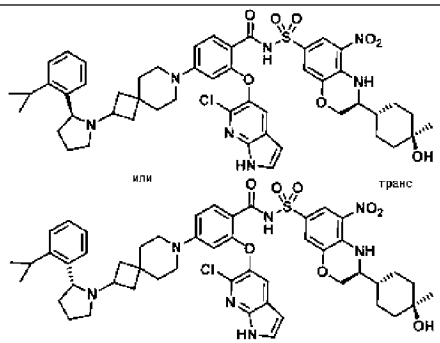
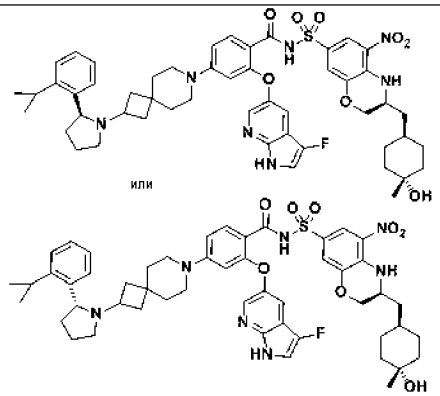
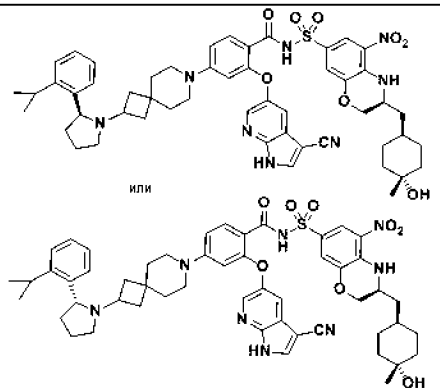
Таблица 5

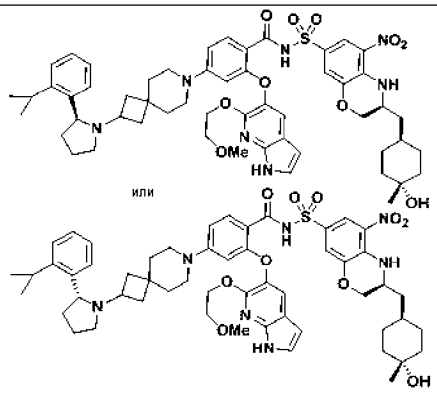
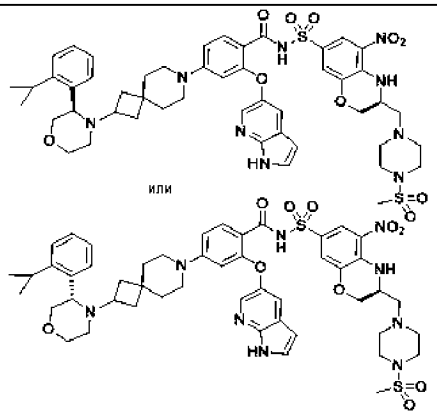
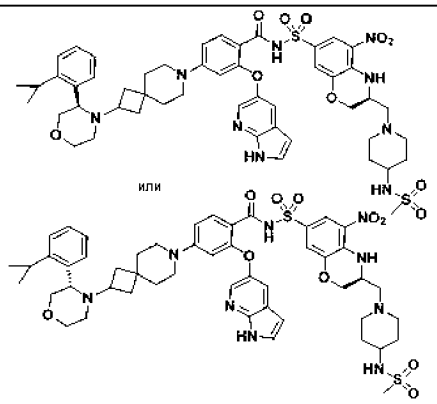
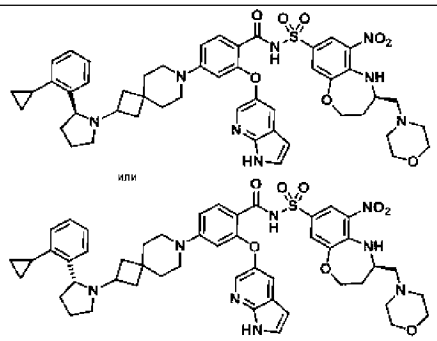
Пример	Структура	Название	Данные
D-1		2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 952 $[M+1]^+$

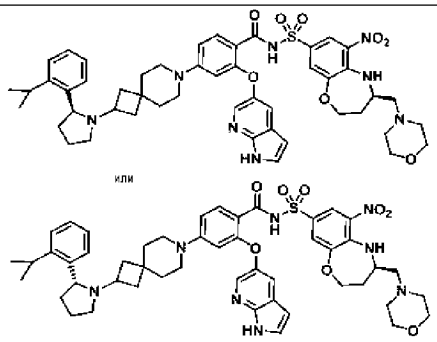
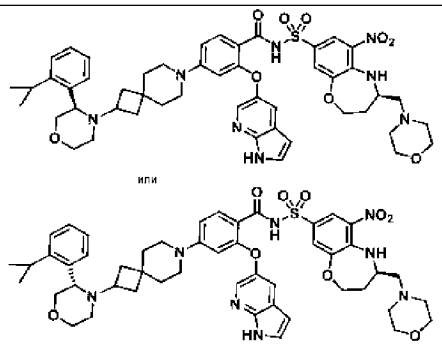
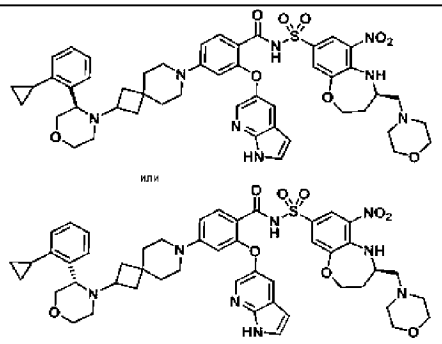
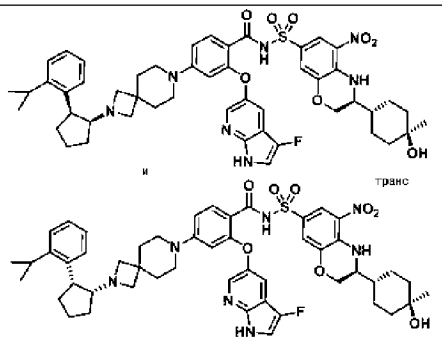
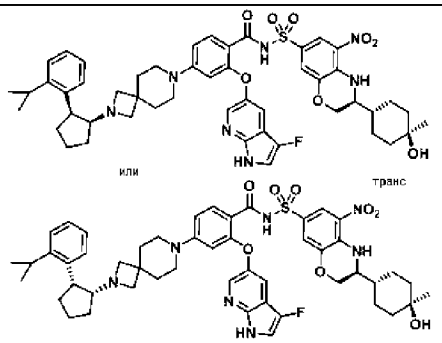
Пример	Структура	Название	Данные
D-2		2-((3-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 968 $[M+1]^+$
D-3		2-((3-бром-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1012, 1014 $[M+1]^+$
D-4		*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-метокси-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 964 $[M+1]^+$
D-5		2-((6-(дифторметокси)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1000 $[M+1]^+$
D-6		2-((6-амино-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1r,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 949 $[M+1]^+$

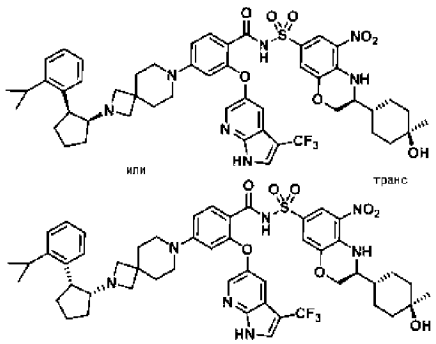
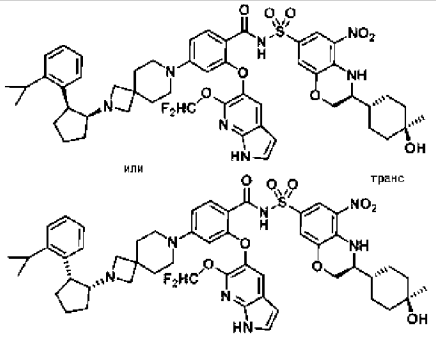
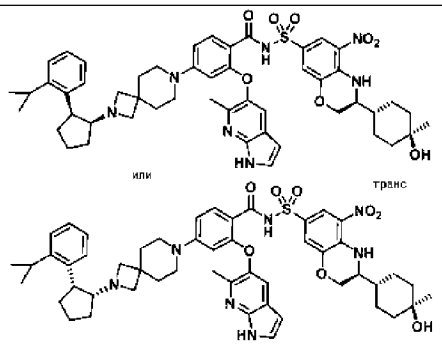
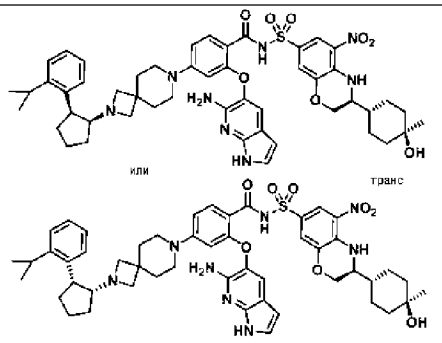
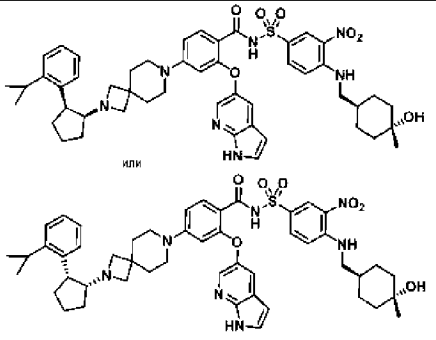
Пример	Структура	Название	Данные
D-7		2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 936 $[M+1]^+$
D-8		2-((3-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 952 $[M+1]^+$
D-9		2-((3-бром-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 996, 998 $[M+1]^+$
D-10		*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-метокси-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 948 $[M+1]^+$
D-11		2-((6-(дифторметокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 984 $[M+1]^+$

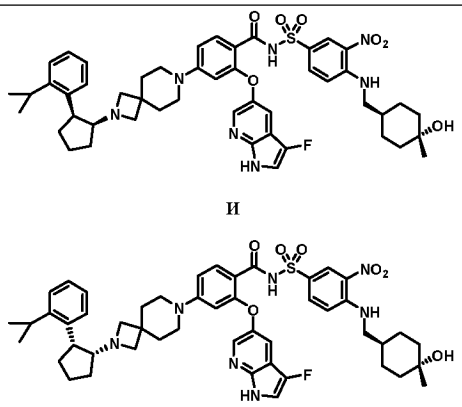
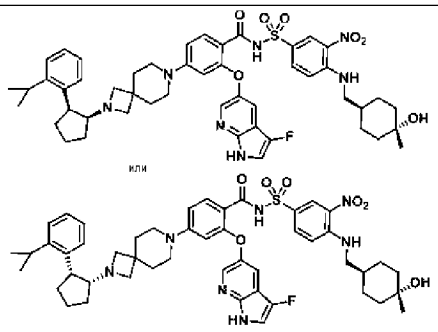
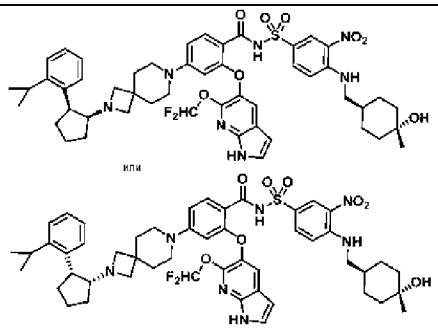
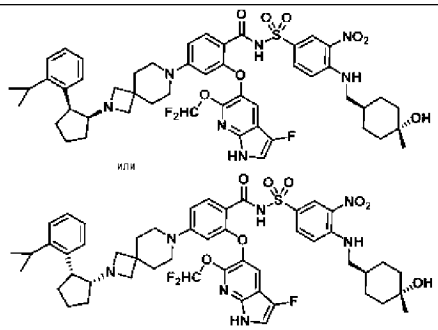
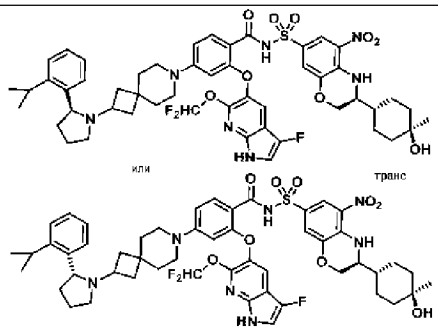
Пример	Структура	Название	Данные
D-12		2-((6-амино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 933 $[M+1]^+$
D-13		2-((3-циано-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1r,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 943 $[M+1]^+$
D-14		*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((3-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 932 $[M+1]^+$
D-15		*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((3-(трифторметил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 986 $[M+1]^+$
D-16		2-((3-циклопропил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 958 $[M+1]^+$

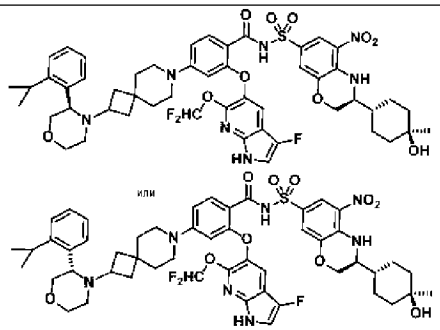
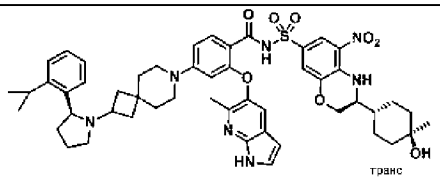
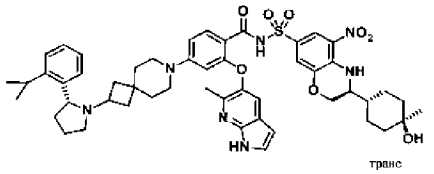
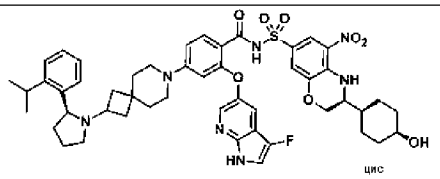
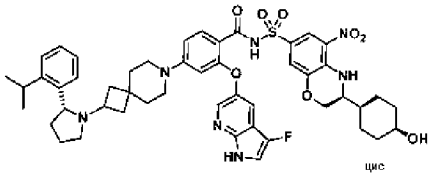
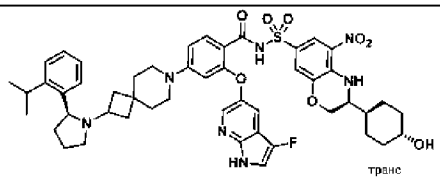
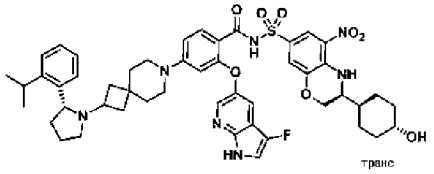
Пример	Структура	Название	Данные
D-17		*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-(2-метоксиэтокси)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 992 $[M+1]^+$
D-18		2-((6-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 952 $[M+1]^+$
D-19		2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-(((1r,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 950 $[M+1]^+$
D-20		2-((3-циано-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-(((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 957 $[M+1]^+$

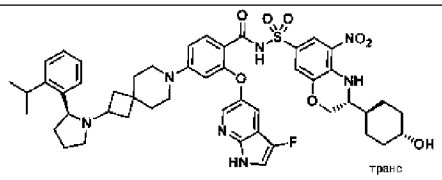
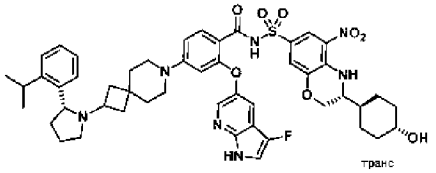
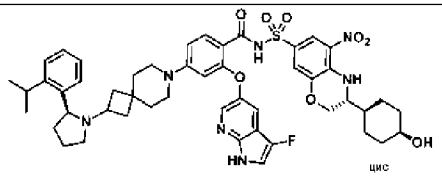
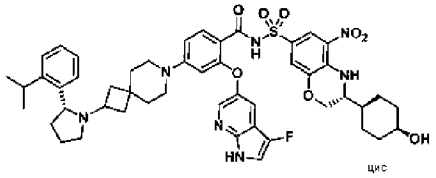
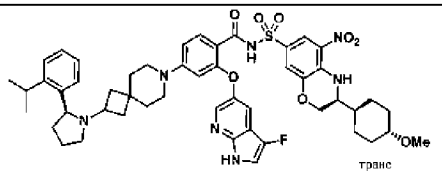
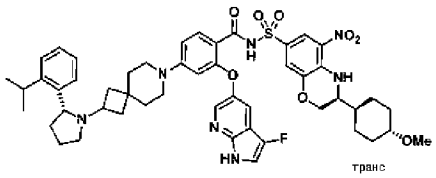
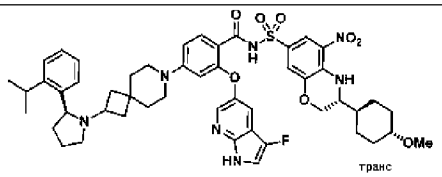
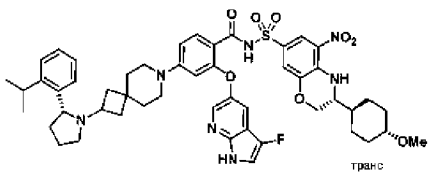
Пример	Структура	Название	Данные
D-21		*N*-(((*S*)-3-(((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-(2-метоксиэтокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 1006 $[M+1]^+$
D-22		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-N-(((*S*)-3-((4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)метил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 998 $[M+1]^+$
D-23		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((*S*)-3-((4-(метилсульфонамидо)пиперидин-1-ил)метил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1012 $[M+1]^+$
D-24		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((*R*)-4-(морфолинометил)-6-нитро-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-8-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 917 $[M+1]^+$

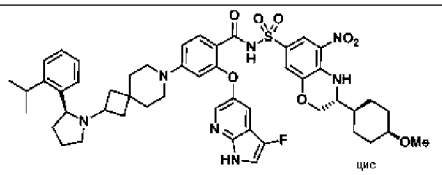
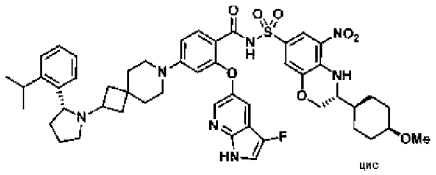
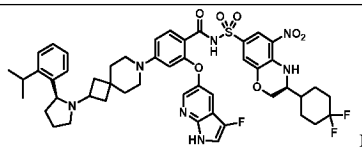
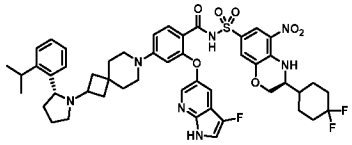
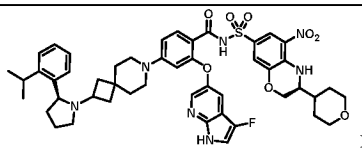
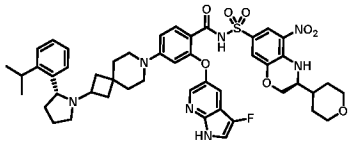
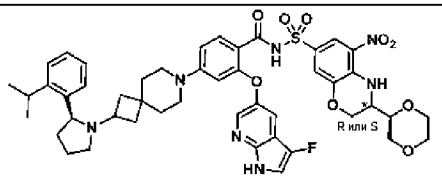
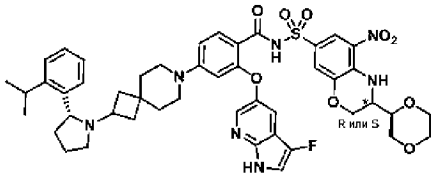
Пример	Структура	Название	Данные
D-25		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((*R*)-4-(морфолинометил)-6-нитро-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-8-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 919 $[M+1]^+$
D-26		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((*R*)-4-(морфолинометил)-6-нитро-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-8-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 935 $[M+1]^+$
D-27		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-3-(2-циклопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((*R*)-4-(морфолинометил)-6-нитро-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*][1,4]оксазепин-8-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 933 $[M+1]^+$
D-28		2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 936 $[M+1]^+$
D-28a D-28b		2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 936 $[M+1]^+$

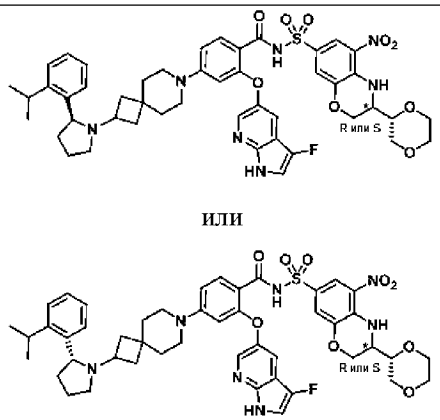
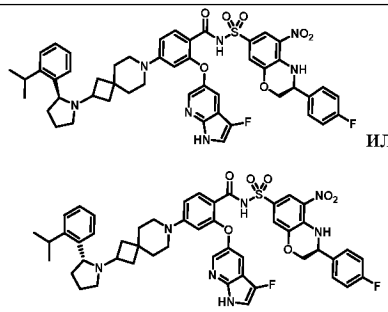
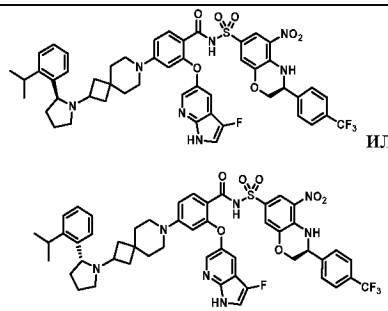
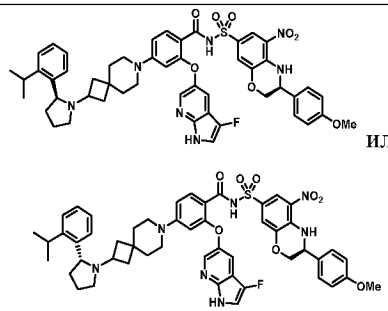
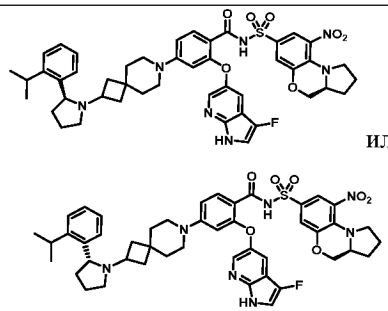
Пример	Структура	Название	Данные
D-29		*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((3-(трифторметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 986 $[M+1]^+$
D-30		2-((6-(дифторметокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 984 $[M+1]^+$
D-31		*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 932 $[M+1]^+$
D-32		2-((6-амино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 933 $[M+1]^+$
D-33		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((4-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 890 $[M+1]^+$

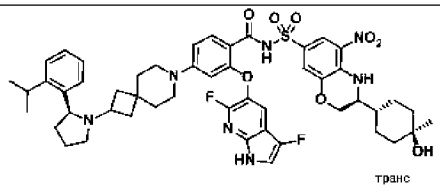
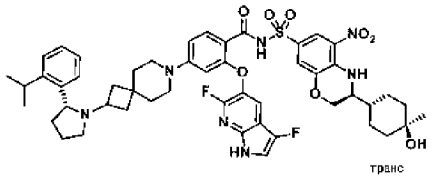
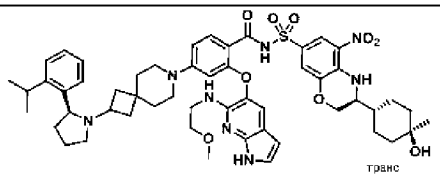
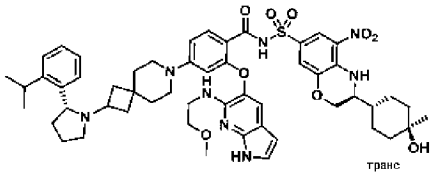
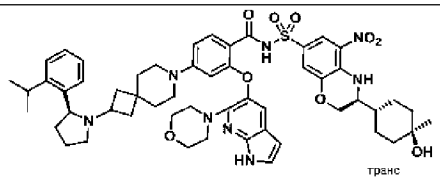
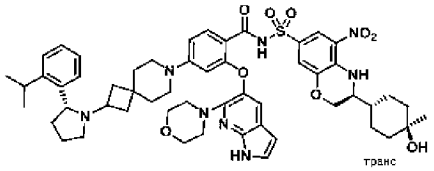
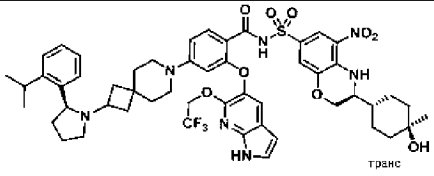
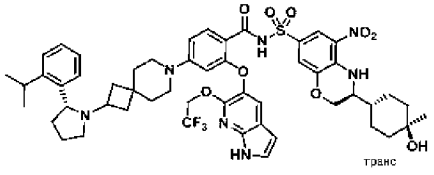
Пример	Структура	Название	Данные
D-34a		2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((4-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 908 $[M+1]^+$
D-34b		2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((4-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 908 $[M+1]^+$
D-35		2-((6-(дифторметокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 956 $[M+1]^+$
D-36		2-((6-(дифторметокси)-3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((4-((((1r,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 974 $[M+1]^+$
D-37		2-((6-(дифторметокси)-3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1002 $[M+1]^+$

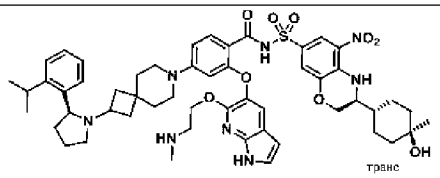
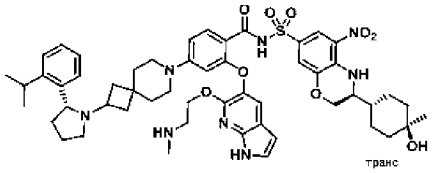
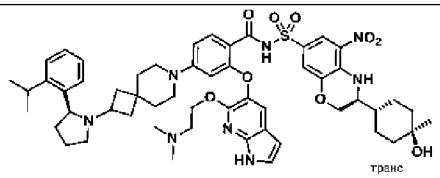
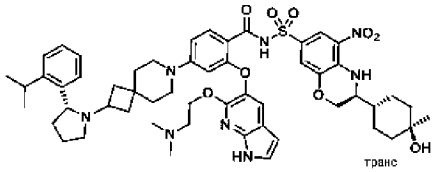
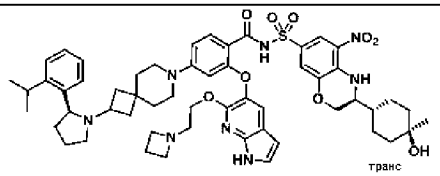
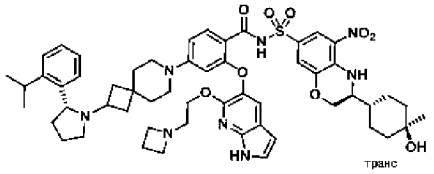
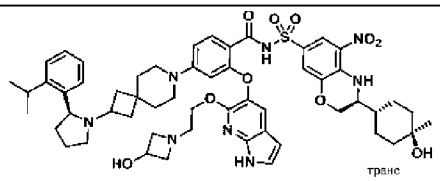
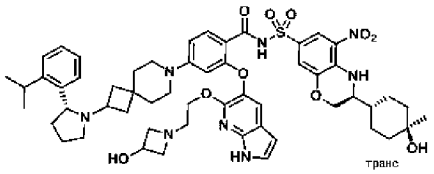
Пример	Структура	Название	Данные
D-38	 или	2-((6-(дифторметокси)-3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1018 $[M+1]^+$
D-39	 транс или  транс	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 932 $[M+1]^+$
D-40	 цис или  цис	2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*s*,4*R*)-4-гидроксициклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 922 $[M+1]^+$
D-41	 транс или  транс	2-((3-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 922 $[M+1]^+$

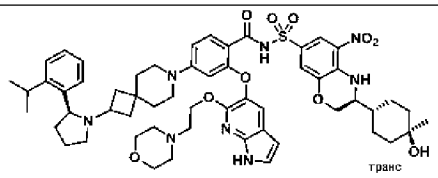
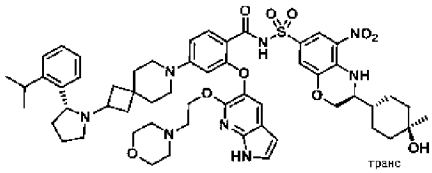
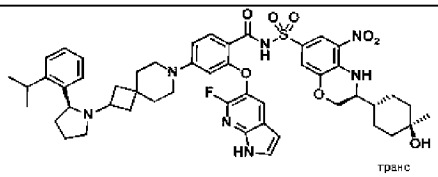
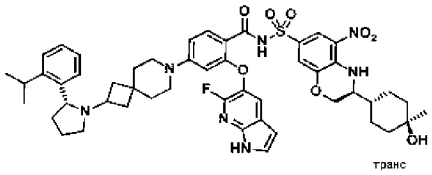
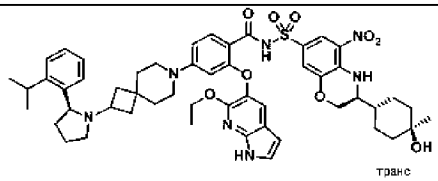
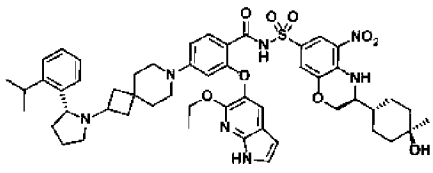
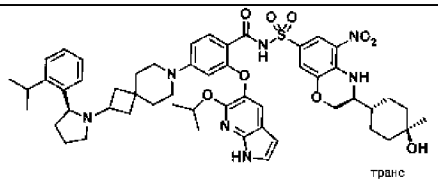
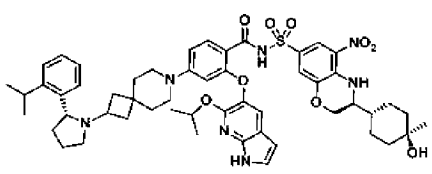
Пример	Структура	Название	Данные
D-42	 или 	2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*R*)-3-((1*r*,4*R*)-4-гидроксициклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 922 $[M+1]^+$
D-43	 или 	2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*R*)-3-((1*s*,4*S*)-4-гидроксициклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 922 $[M+1]^+$
D-44	 или 	2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 936 $[M+1]^+$
D-45	 или 	2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((*R*)-3-((1*r*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 936 $[M+1]^+$

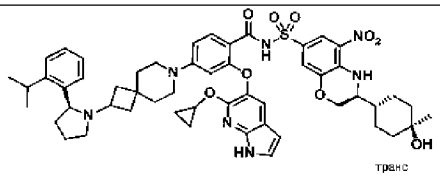
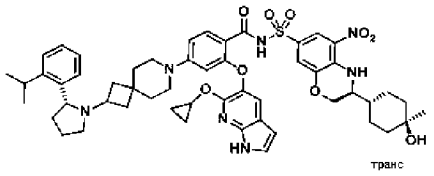
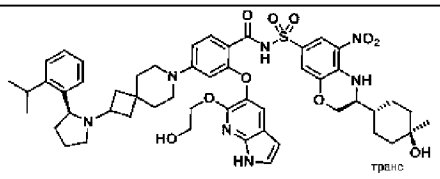
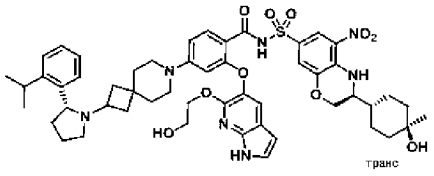
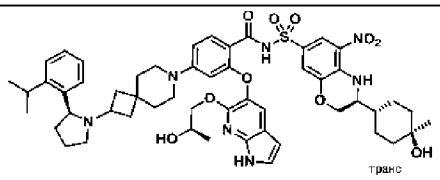
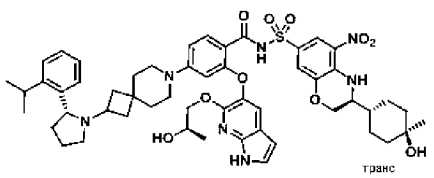
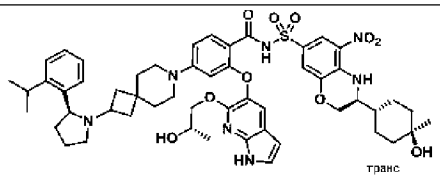
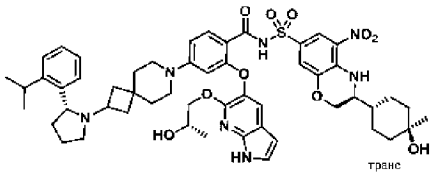
Пример	Структура	Название	Данные
D-46	 цис или  цис	2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((*R*)-3-((1*s*,4*S*)-4-метоксициклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 936 $[M+1]^+$
D-47	 или 	*N*-(((*S*)-3-(4,4-дифторциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-2-((3-фтор-*1H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 942 $[M+1]^+$
D-48	 или 	2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((*S*)-5-нитро-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 908 $[M+1]^+$
D-49a или D-49b	 R или S  R или S	N-(((R или S)-3-((*R*)-1,4-диоксан-2-ил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 910 $[M+1]^+$

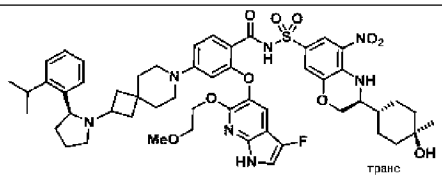
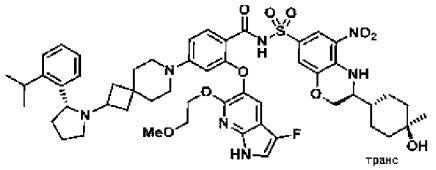
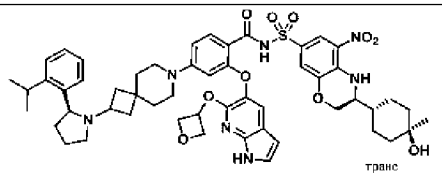
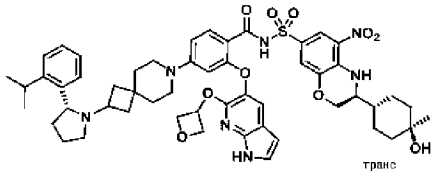
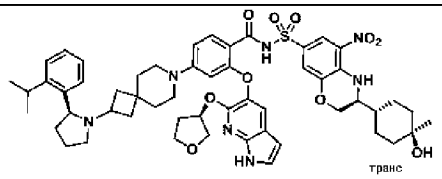
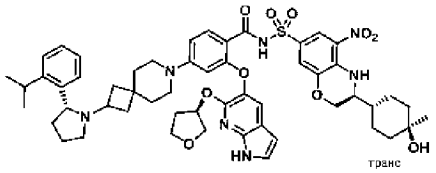
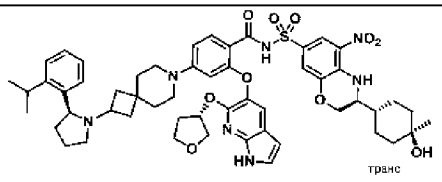
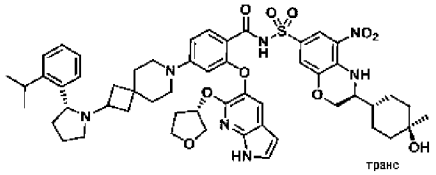
Пример	Структура	Название	Данные
D-50a D-50b	 или	*N*-(((R или S)-3-((*S*)-1,4-диоксан-2-ил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 910 $[M+1]^+$
D-51		2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-(4-фторфенил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 918 $[M+1]^+$
D-52		2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((*S*)-5-нитро-3-(4-(трифторметил)фенил)-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 968 $[M+1]^+$
D-53		2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((*S*)-3-(4-метоксифенил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 930 $[M+1]^+$
D-54		2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((*S*)-9-нитро-2,3,3a,4-тетрагидро-1*H*-бензо[*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 864 $[M+1]^+$

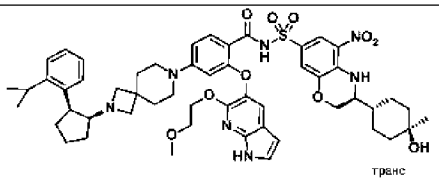
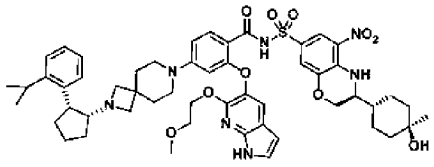
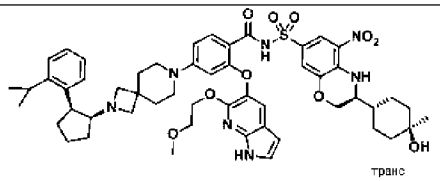
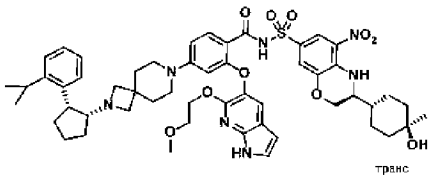
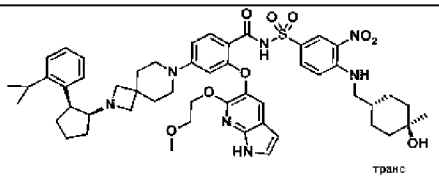
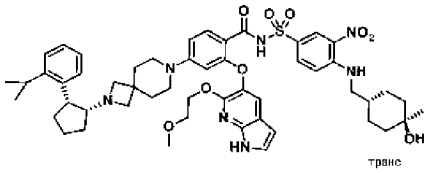
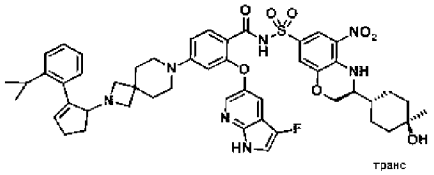
Пример	Структура	Название	Данные
D-55	 транс или  транс	2-((3,6-дифтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 954 $[M+1]^+$
D-56	 транс или  транс	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-((2-метоксиэтил)амино)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 991 $[M+1]^+$
D-57	 транс или  транс	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 1003 $[M+1]^+$
D-58	 транс или  транс	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-(2,2,2-трифторэтокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 1016 $[M+1]^+$

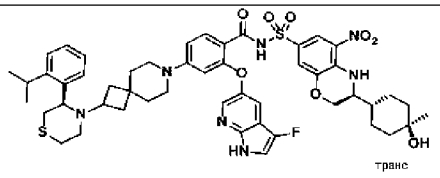
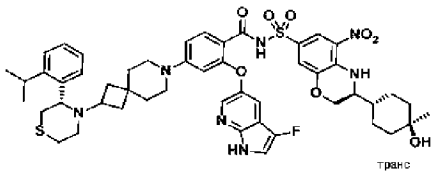
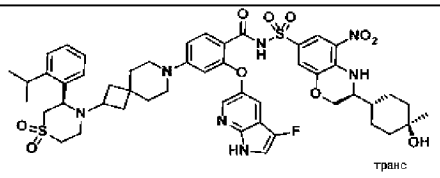
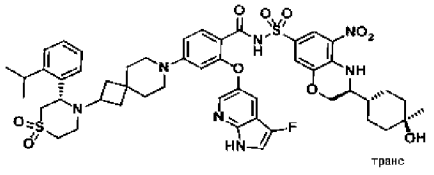
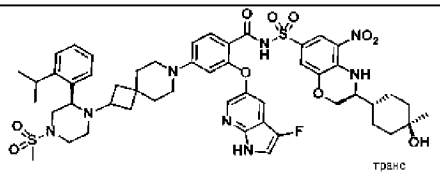
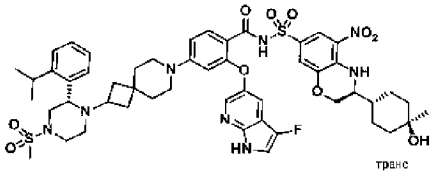
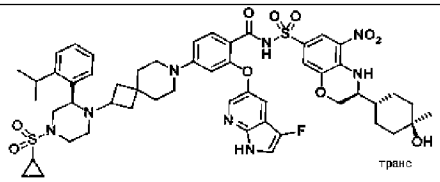
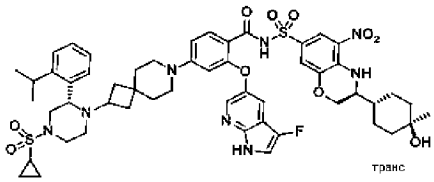
Пример	Структура	Название	Данные
D-59	 или 	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-(2-(метиламино)этокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 991 $[M+1]^+$
D-60	 или 	2-((6-(2-(диметиламино)этокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1r,4S)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1005 $[M+1]^+$
D-61	 или 	2-((6-(2-(азетидин-1-ил)этокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1r,4S)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1017 $[M+1]^+$
D-62	 или 	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-2-((6-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)этокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1033 $[M+1]^+$

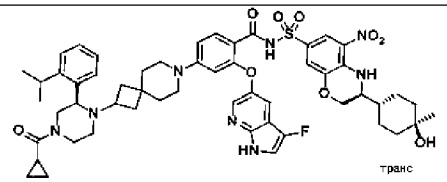
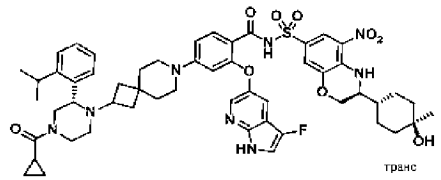
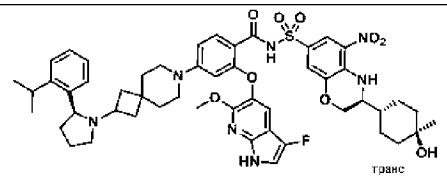
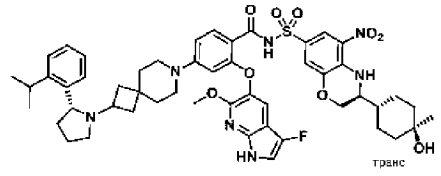
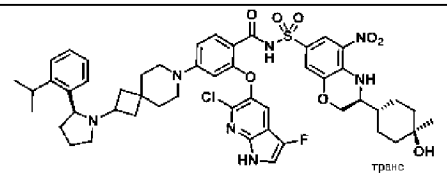
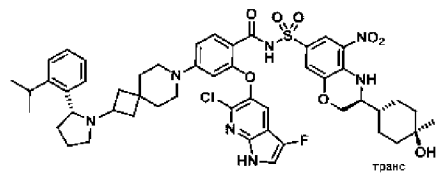
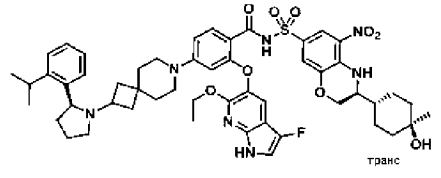
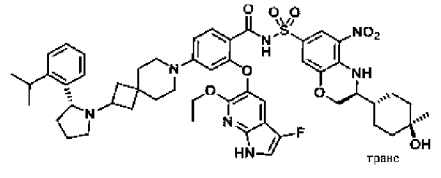
Пример	Структура	Название	Данные
D-63	 транс или  транс	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-(2-морфолиноэтокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 1047 $[M+1]^+$
D-64	 транс или  транс	2-((6-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 936 $[M+1]^+$
D-65	 транс или  транс	2-((6-этокси-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 962 $[M+1]^+$
D-66	 транс или  транс	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-2-((6-изопропокси-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 976 $[M+1]^+$

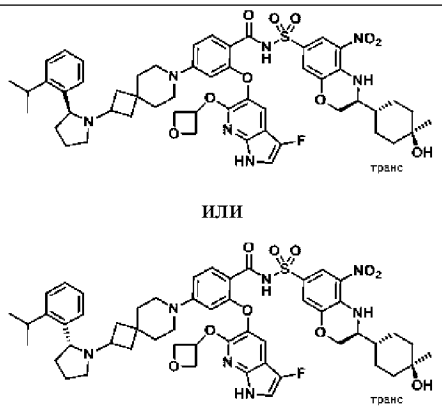
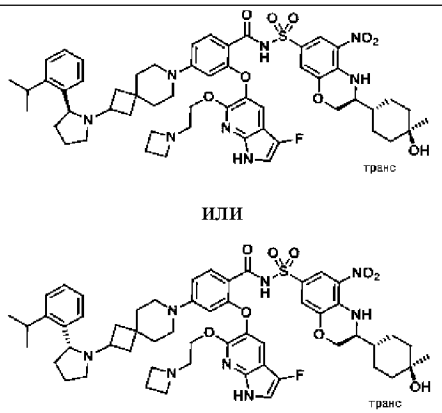
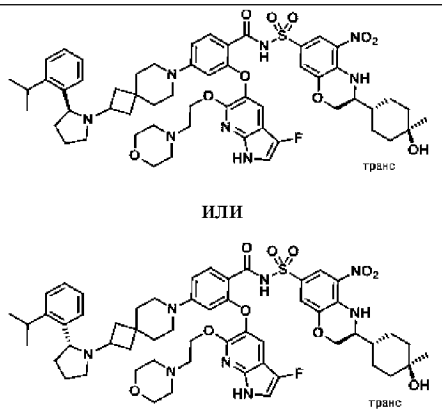
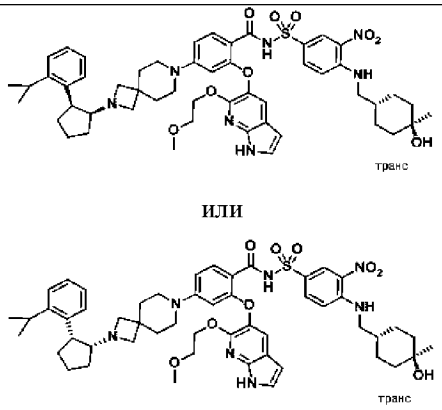
Пример	Структура	Название	Данные
D-67	 транс или  транс	2-((6-циклопропокси-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1r,4S)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 974 $[M+1]^+$
D-68	 транс или  транс	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-2-((6-(2-гидроксиэтокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 978 $[M+1]^+$
D-69	 транс или  транс	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-2-((6-((*R*)-2-гидроксипропокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 992 $[M+1]^+$
D-70	 транс или  транс	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-2-((6-((*S*)-2-гидроксипропокси)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 992 $[M+1]^+$

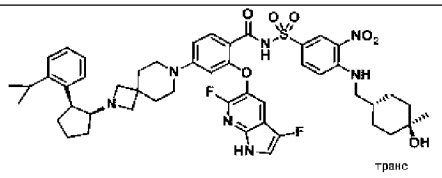
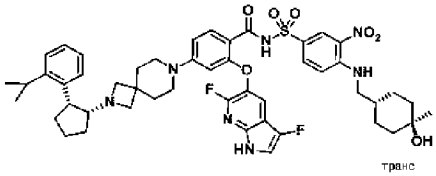
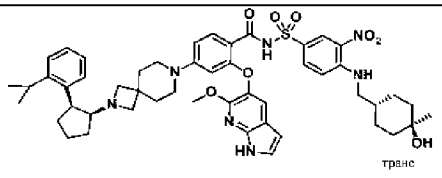
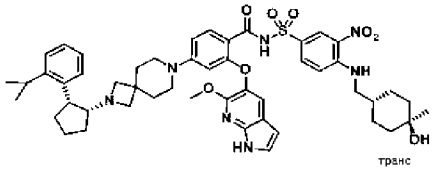
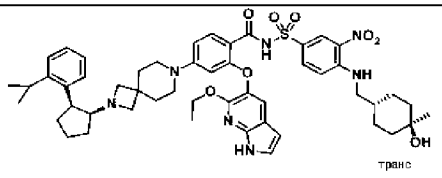
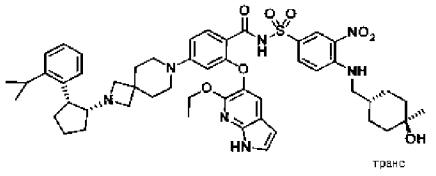
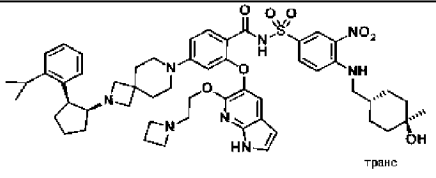
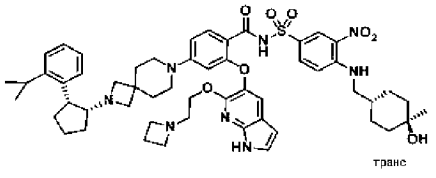
Пример	Структура	Название	Данные
D-71	 транс или  транс	2-((3-фтор-6-(2-метоксиэтокси)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1010 $[M+1]^+$
D-72	 транс или  транс	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-(оксетан-3-илокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 990 $[M+1]^+$
D-73	 транс или  транс	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-(((*R*)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 992 $[M+1]^+$
D-74	 транс или  транс	*N*-(((*S*)-3-((*1r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-(((*S*)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 1004 $[M+1]^+$

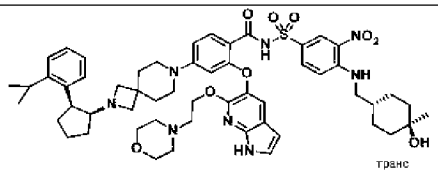
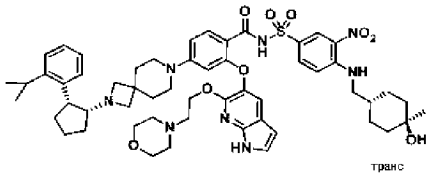
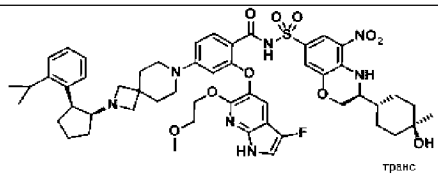
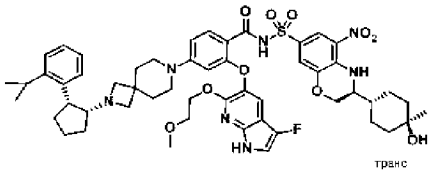
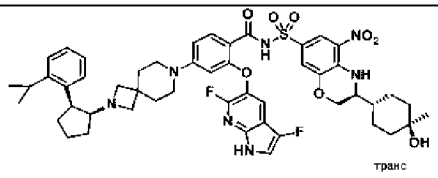
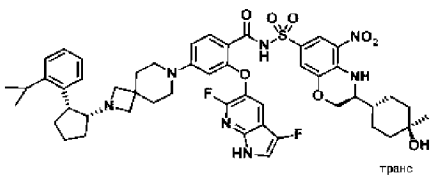
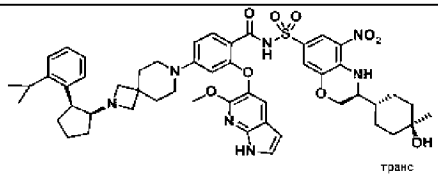
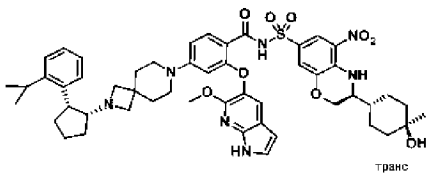
Пример	Структура	Название	Данные
D-75a	 транс и  транс	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* и 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-(2-метоксиэтокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 992 $[M+1]^+$
D-75b	 транс или  транс	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-(2-метоксиэтокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 992 $[M+1]^+$
D-76	 транс и  транс	*N*-((4-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* и 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-(2-метоксиэтокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 964 $[M+1]^+$
D-77	 транс	2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-(2-(2-изопропилфенил)циклопент-2-ен-1-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 934 $[M+1]^+$

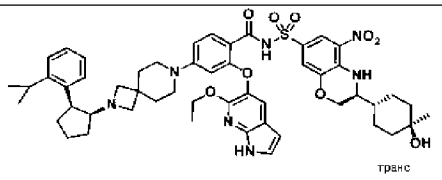
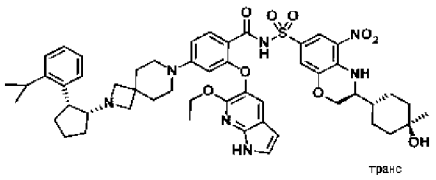
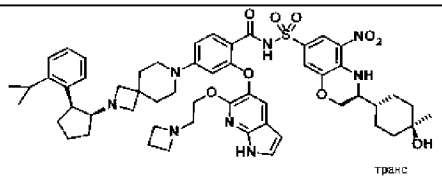
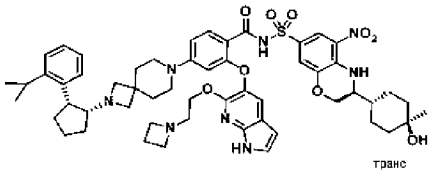
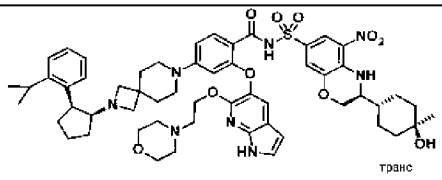
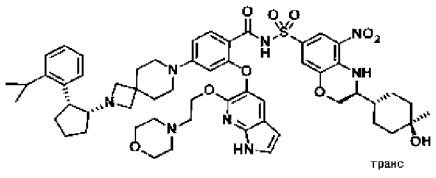
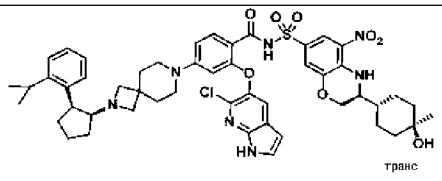
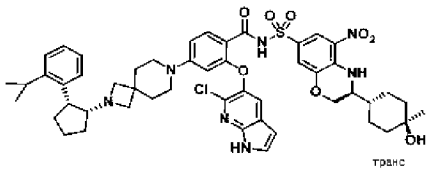
Пример	Структура	Название	Данные
D-78	 транс или  транс	2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)тиоморфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 968 $[M+1]^+$
D-79	 транс или  транс	2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)-1,1-диоксидотиоморфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1000 $[M+1]^+$
D-80	 транс или  транс	2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)-4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1029 $[M+1]^+$
D-81	 транс или  транс	4-(2-((R или S)-4-(циклопропилсульфонил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1055 $[M+1]^+$

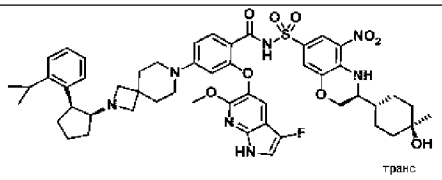
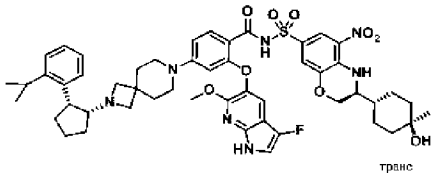
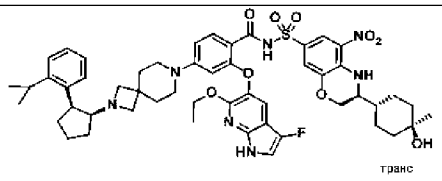
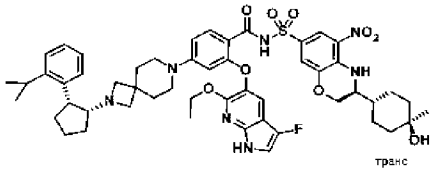
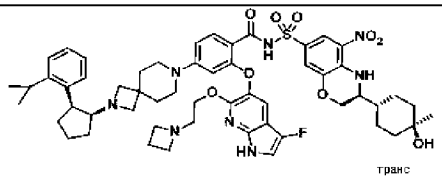
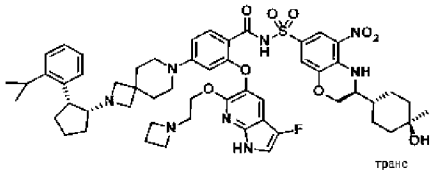
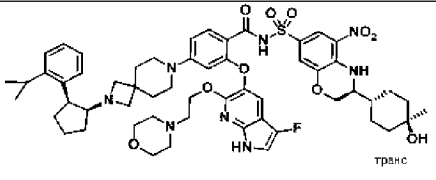
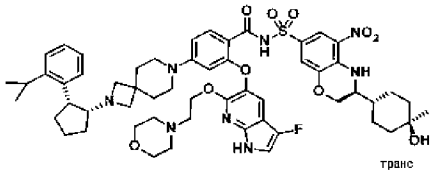
Пример	Структура	Название	Данные
D-82	 или 	4-(2-((R или S)-4-(циклопропанкарбонил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1019 $[M+1]^+$
D-83	 или 	2-((3-фтор-6-метокси-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 966 $[M+1]^+$
D-84	 или 	2-((6-хлор-3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 970 $[M+1]^+$
D-85	 или 	2-((6-этокси-3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1r,4S)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 980 $[M+1]^+$

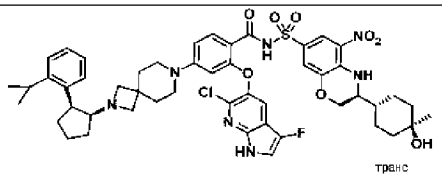
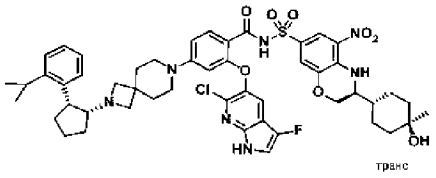
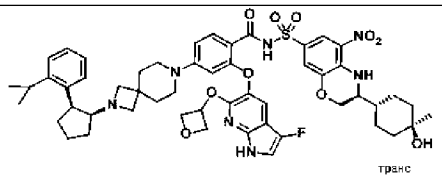
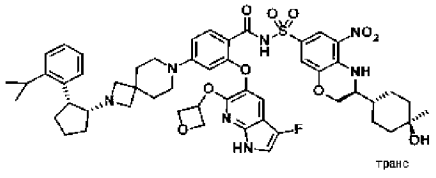
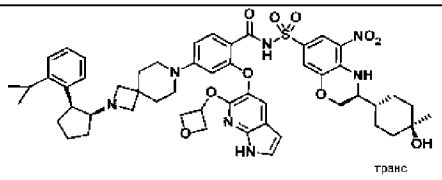
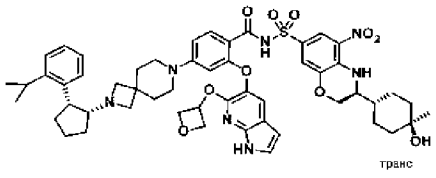
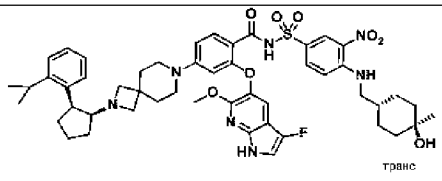
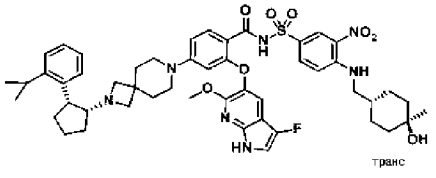
Пример	Структура	Название	Данные
D-86		2-((3-фтор-6-(оксетан-3-илокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-N-(((S)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1008 $[M+1]^+$
D-87		2-((6-(2-(азетидин-1-ил)этокси)-3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1035 $[M+1]^+$
D-88		2-((3-фтор-6-(2-морфолиноэтокси)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1065 $[M+1]^+$
D-89		*N*-((4-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-(2-метоксиэтокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 964 $[M+1]^+$

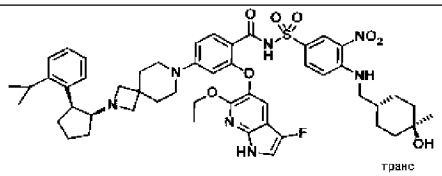
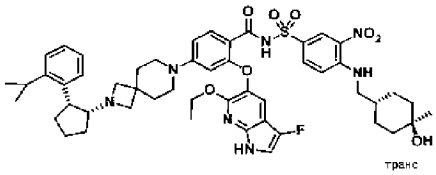
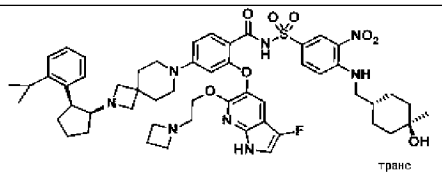
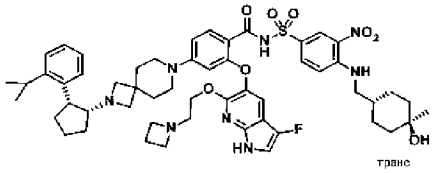
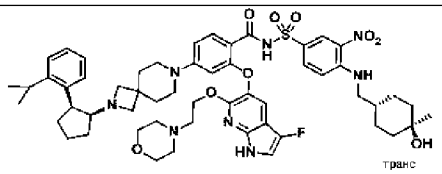
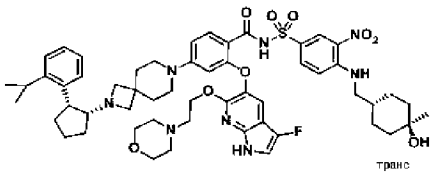
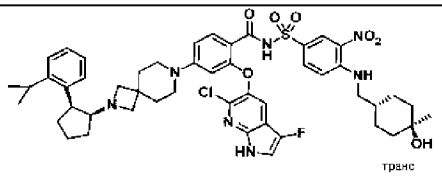
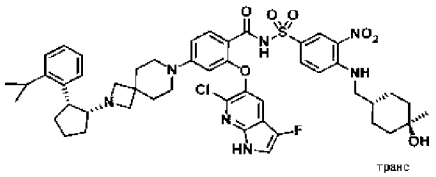
Пример	Структура	Название	Данные
D-90	 транс или  транс	2-((3,6-дифтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((4-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 926 $[M+1]^+$
D-91	 транс или  транс	*N*-((4-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-метокси-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 920 $[M+1]^+$
D-92	 транс или  транс	2-((6-этокси-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 934 $[M+1]^+$
D-93	 транс или  транс	2-((6-(2-(азетидин-1-ил)этокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((4-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 989 $[M+1]^+$

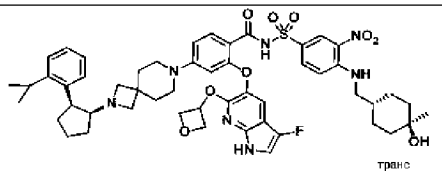
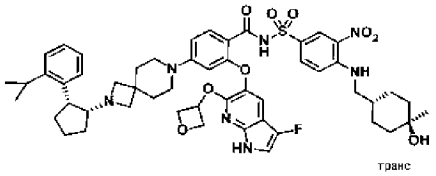
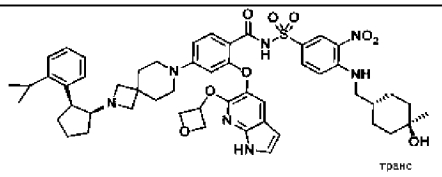
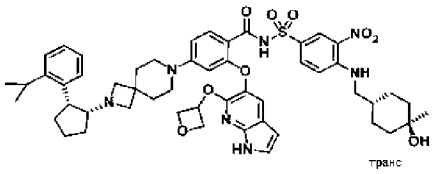
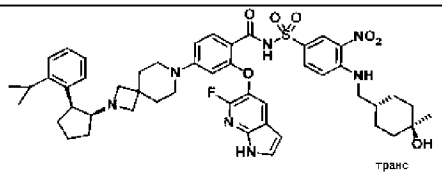
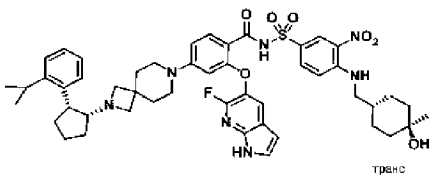
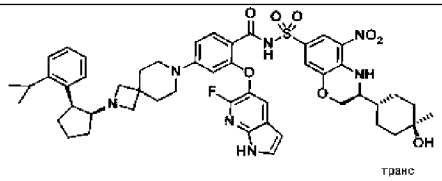
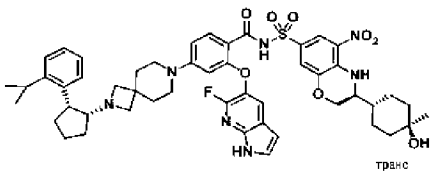
Пример	Структура	Название	Данные
D-94	 или 	*N*-((4-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-(2-морфолиноэтокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 1019 $[M+1]^+$
D-95	 или 	2-((3-фтор-6-(2-метоксиэтокси)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1010 $[M+1]^+$
D-96	 или 	2-((3,6-дифтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-*2H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 954 $[M+1]^+$
D-97	 или 	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-метокси-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 948 $[M+1]^+$

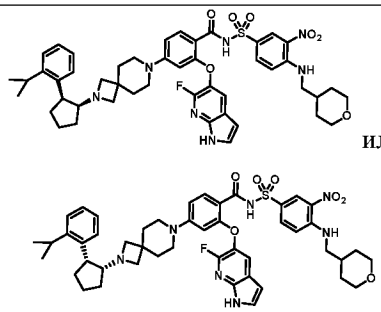
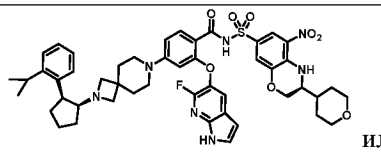
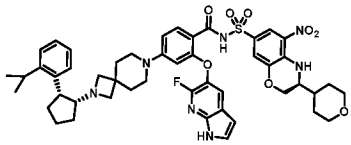
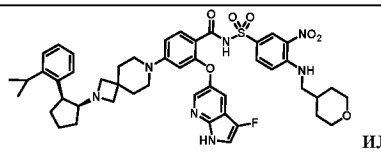
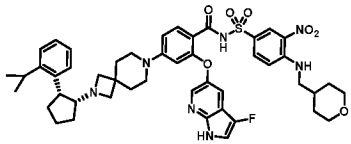
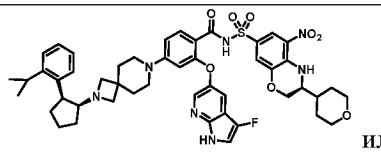
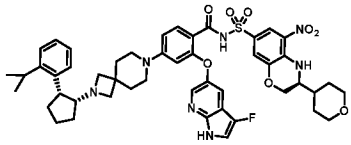
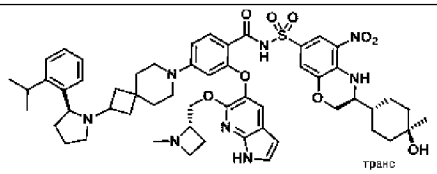
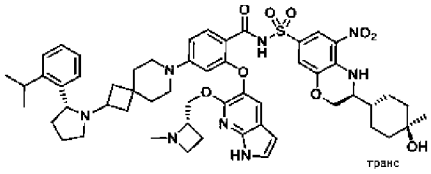
Пример	Структура	Название	Данные
D-98	 транс или  транс	2-((6-этокси-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 962 $[M+1]^+$
D-99	 транс или  транс	2-((6-(2-(азетидин-1-ил)этокси)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-*2H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1017 $[M+1]^+$
D-100	 транс или  транс	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-(2-морфолиноэтокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 1047 $[M+1]^+$
D-101	 транс или  транс	2-((6-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 952 $[M+1]^+$

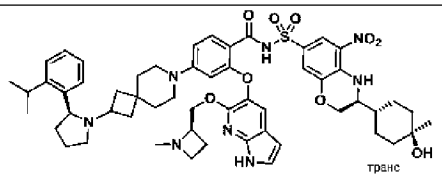
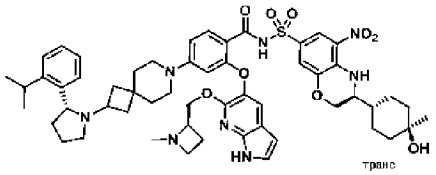
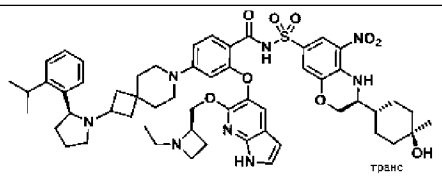
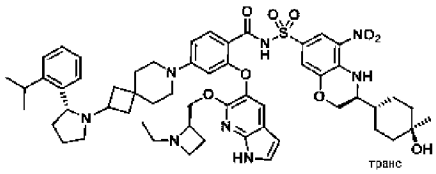
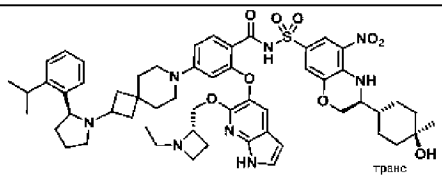
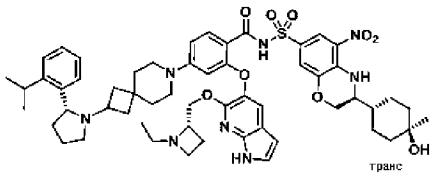
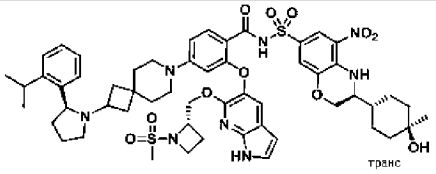
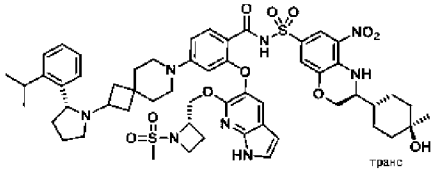
Пример	Структура	Название	Данные
D-102	 транс или  транс	2-((3-фтор-6-метокси-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 996 $[M+1]^+$
D-103	 транс или  транс	2-((6-этокси-3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 980 $[M+1]^+$
D-104	 транс или  транс	2-((6-(2-(азетидин-1-ил)этокси)-3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-*2H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1035 $[M+1]^+$
D-105	 транс или  транс	2-((3-фтор-6-(2-морфолиноэтокси)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1065 $[M+1]^+$

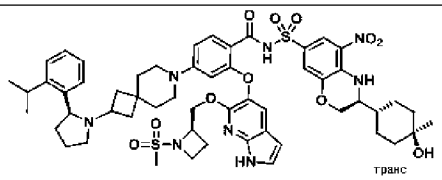
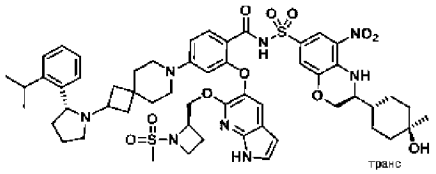
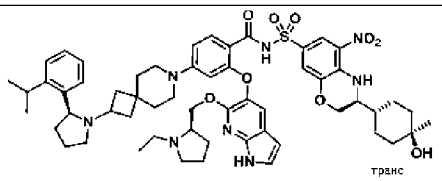
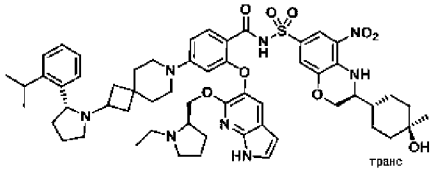
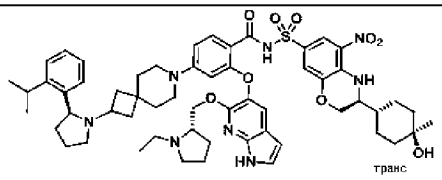
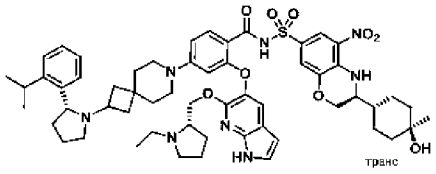
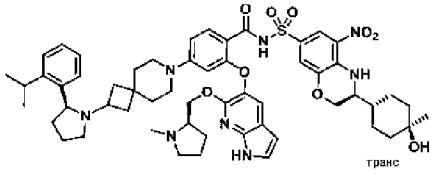
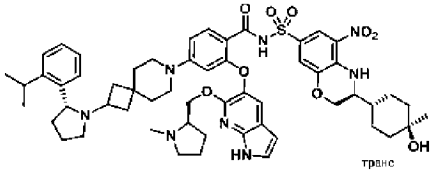
Пример	Структура	Название	Данные
D-106	 транс или  транс	2-((6-хлор-3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 970 $[M+1]^+$
D-107	 транс или  транс	2-((3-фтор-6-(оксетан-3-илокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1008 $[M+1]^+$
D-108	 транс или  транс	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-(оксетан-3-илокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 990 $[M+1]^+$
D-109	 транс или  транс	2-((3-фтор-6-метокси-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((4-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 938 $[M+1]^+$

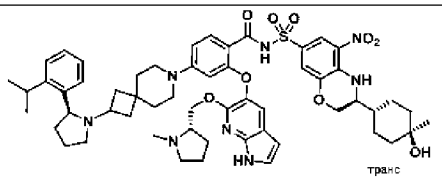
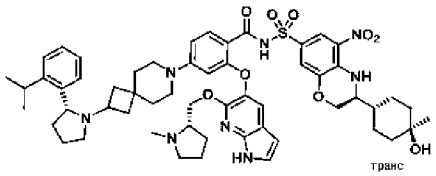
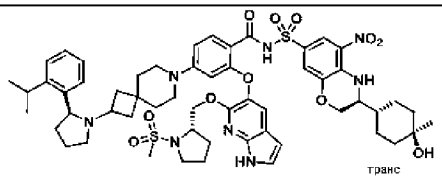
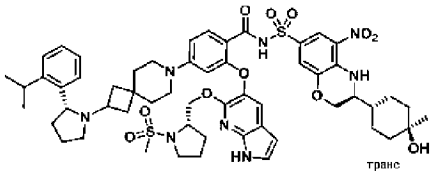
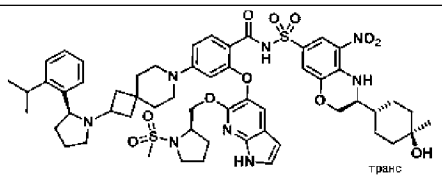
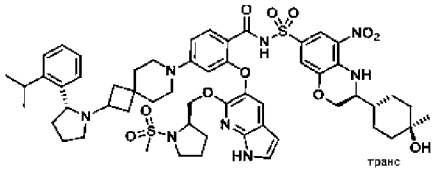
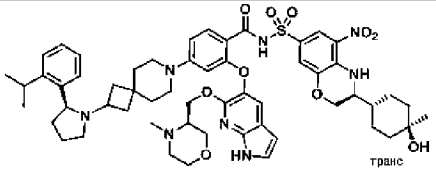
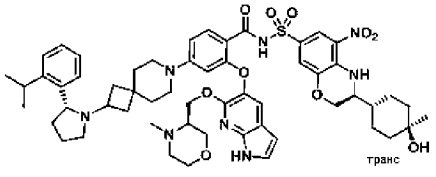
Пример	Структура	Название	Данные
D-110	 транс или  транс	2-((6-этокси-3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((4-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 952 $[M+1]^+$
D-111	 транс или  транс	2-((6-(2-(азетидин-1-ил)этокси)-3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((4-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1007 $[M+1]^+$
D-112	 транс или  транс	2-((3-фтор-6-(2-морфолиноэтокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((4-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1037 $[M+1]^+$
D-113	 транс или  транс	2-((6-хлор-3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((4-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 942 $[M+1]^+$

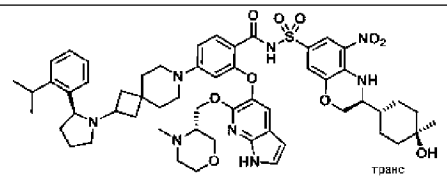
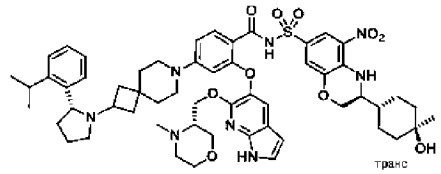
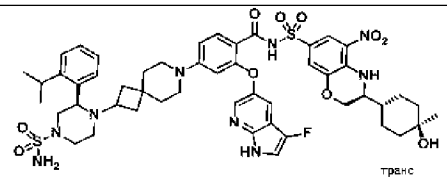
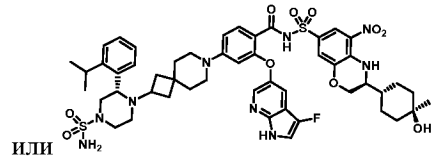
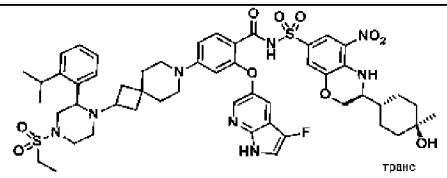
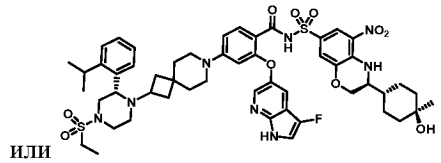
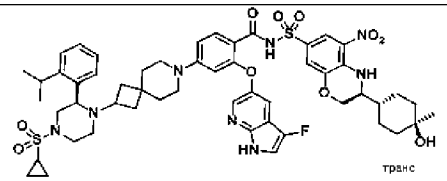
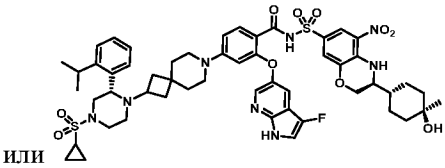
Пример	Структура	Название	Данные
D-114	 транс или  транс	2-((3-фтор-6-(оксетан-3-илокси)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((4-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 980 $[M+1]^+$
D-115	 транс или  транс	*N*-((4-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-(оксетан-3-илокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 962 $[M+1]^+$
D-116	 транс или  транс	2-((6-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((4-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 908 $[M+1]^+$
D-117	 транс или  транс	2-((6-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1r,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 936 $[M+1]^+$

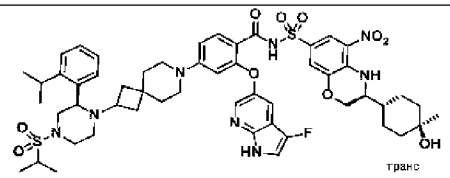
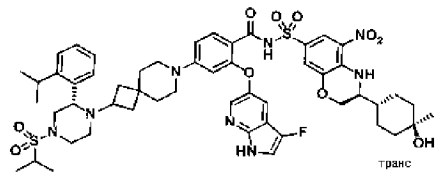
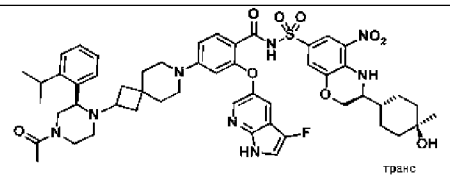
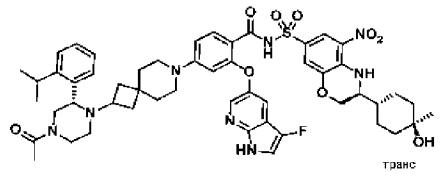
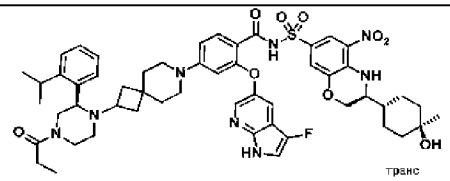
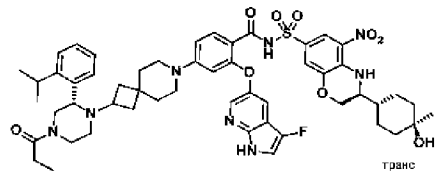
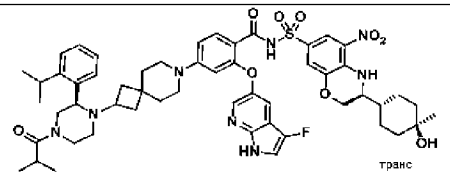
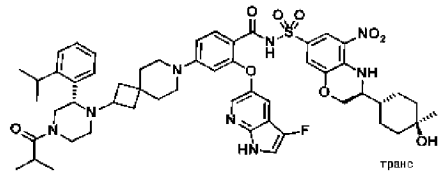
Пример	Структура	Название	Данные
D-118	 или	2-((6-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 880 $[M+1]^+$
D-119	 или 	2-((6-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((*S*)-5-нитро-3-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 908 $[M+1]^+$
D-120	 или 	2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-((3-нитро-4-(((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)амино)фенил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 880 $[M+1]^+$
D-121	 или 	2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((*S*)-5-нитро-3-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 908 $[M+1]^+$
D-122	 или 	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-(((*S*)-1-метилазетидин-2-ил)метокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 1017 $[M+1]^+$

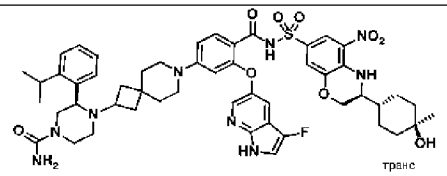
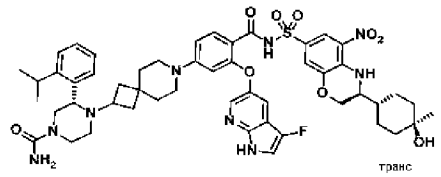
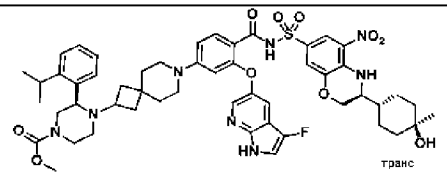
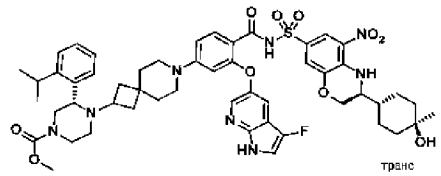
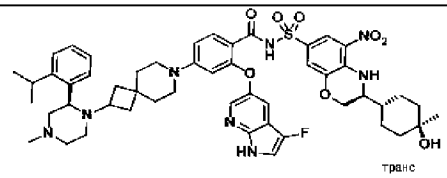
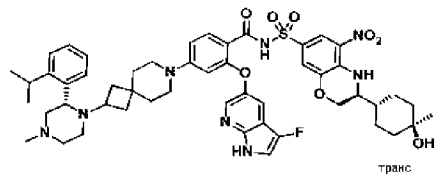
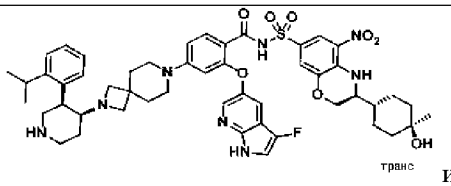
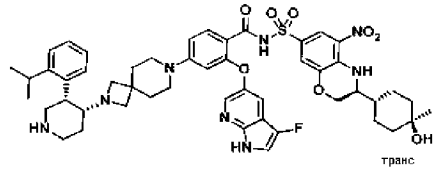
Пример	Структура	Название	Данные
D-123	 или 	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-(((*R*)-1-метилазетидин-2-ил)метокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 1017 $[M+1]^+$
D-124	 или 	2-((6-(((*R*)-1-этилазетидин-2-ил)метокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1031 $[M+1]^+$
D-125	 или 	2-((6-(((*S*)-1-этилазетидин-2-ил)метокси)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1031 $[M+1]^+$
D-126	 или 	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-(((*S*)-1-(метилсульфонил)азетидин-2-ил)метокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 1081 $[M+1]^+$

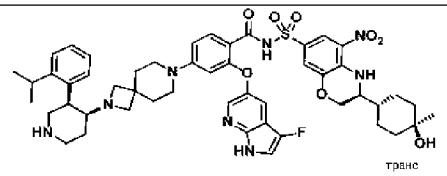
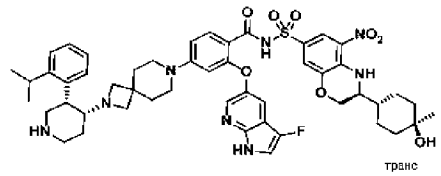
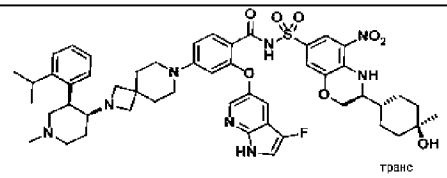
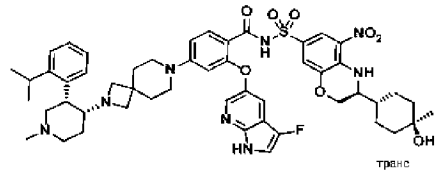
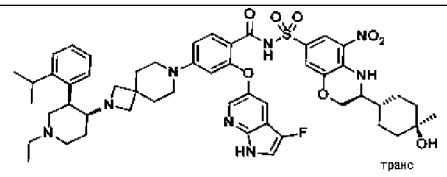
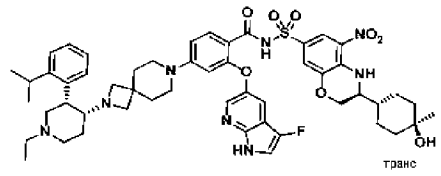
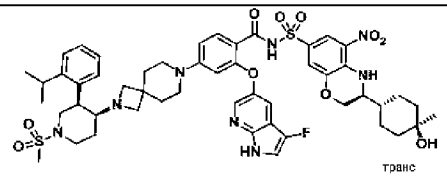
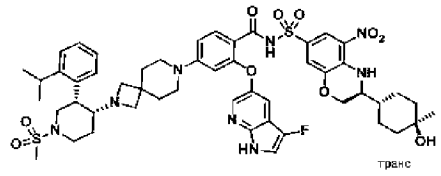
Пример	Структура	Название	Данные
D-127	 транс или  транс	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-(((*R*)-1-(метилсульфонил)азетидин-2-ил)метокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 1081 $[M+1]^+$
D-128	 транс или  транс	2-((6-(((*R*)-1-этилпирролидин-2-ил)метокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1045 $[M+1]^+$
D-129	 транс или  транс	2-((6-(((*S*)-1-этилпирролидин-2-ил)метокси)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-*2H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1045 $[M+1]^+$
D-130	 транс или  транс	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-(((*R*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 1031 $[M+1]^+$

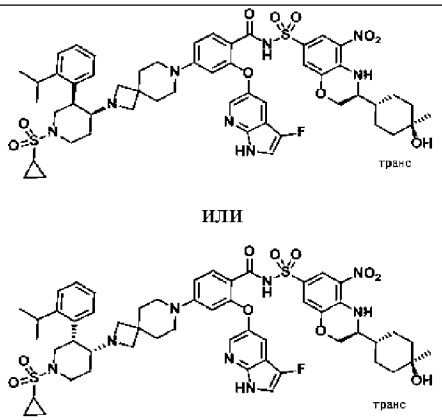
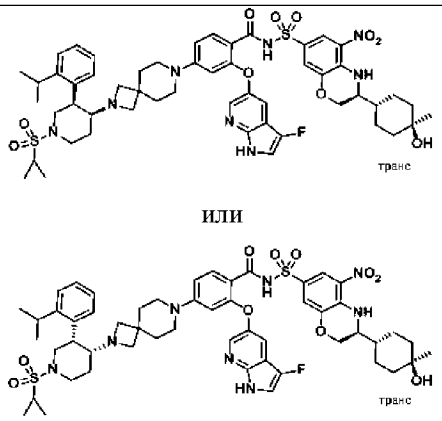
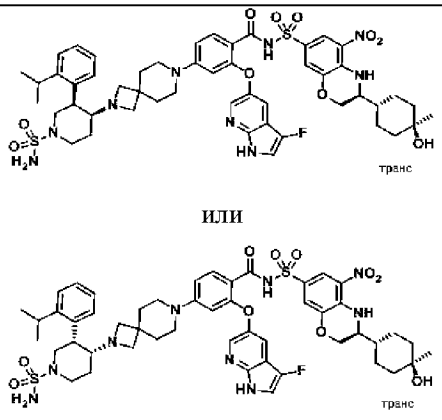
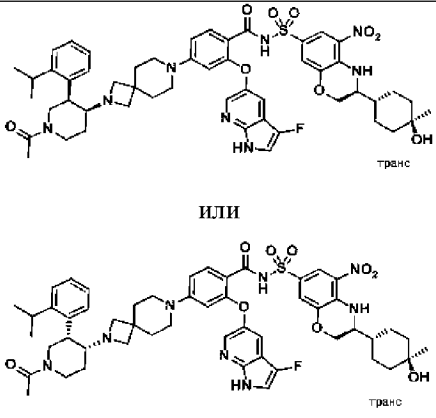
Пример	Структура	Название	Данные
D-131	 транс или  транс	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-(((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)метокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 1031 $[M+1]^+$
D-132	 транс или  транс	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-(((*S*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 1095 $[M+1]^+$
D-133	 транс или  транс	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-(((*R*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-2-ил)метокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 1095 $[M+1]^+$
D-134	 транс или  транс	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-(((*R*)-4-метилморфолин-3-ил)метокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 1047 $[M+1]^+$

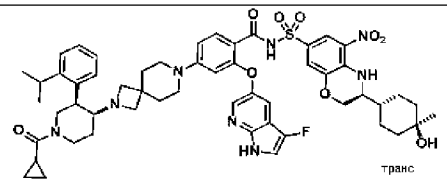
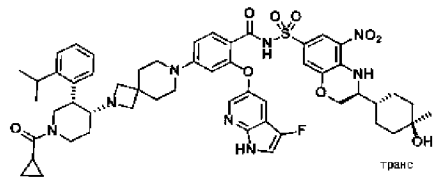
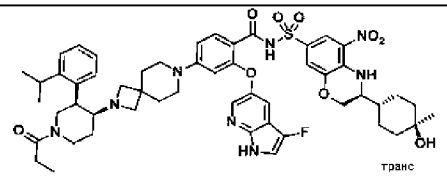
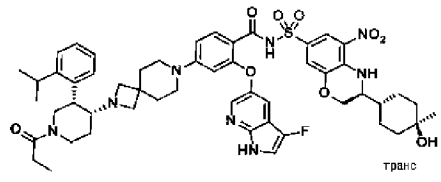
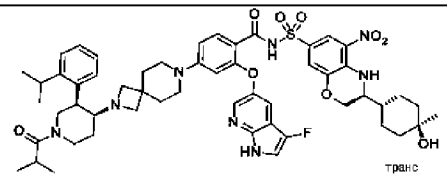
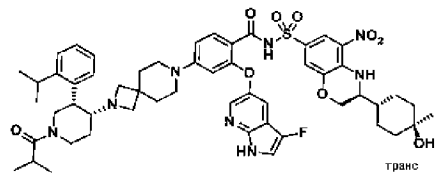
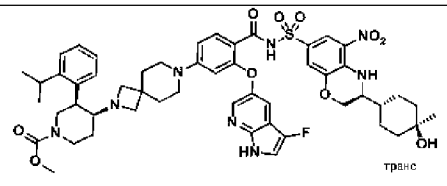
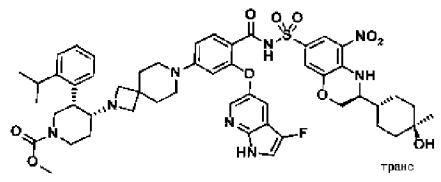
Пример	Структура	Название	Данные
D-135	 транс или  транс	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-(((*S*)-4-метилморфолин-3-ил)метокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 1047 $[M+1]^+$
D-136	 транс  или	2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)-4-сульфамоилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1030 $[M+1]^+$
D-137	 транс  или	4-(2-((R или S)-4-(этилсульфонил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1r,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1043 $[M+1]^+$
D-138	 транс  или	4-(2-((R или S)-4-(циклопропилсульфонил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1055 $[M+1]^+$

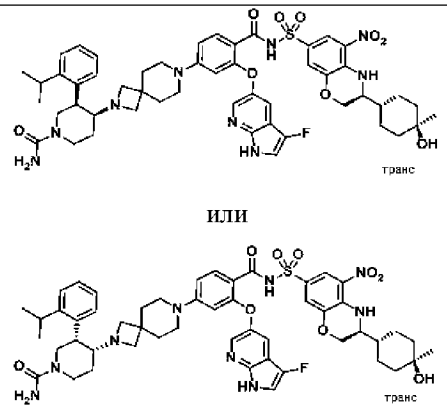
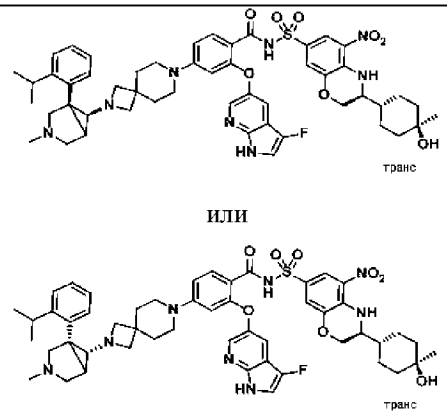
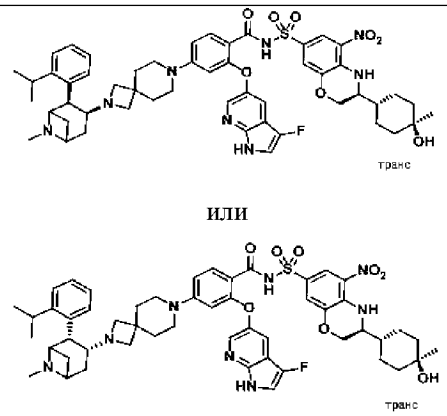
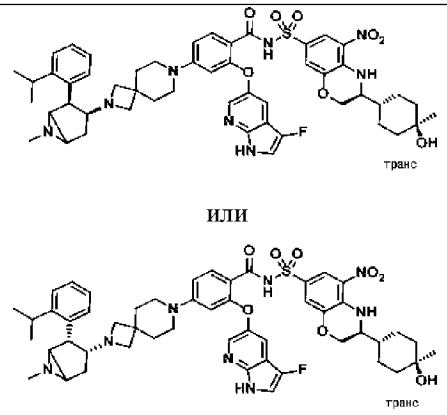
Пример	Структура	Название	Данные
D-139	 транс или  транс	2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)-4-(изопропилсульфонил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1057 $[M+1]^+$
D-140	 транс или  транс	4-(2-((R или S)-4-ацетил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 993 $[M+1]^+$
D-141	 транс или  транс	2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)-4-пропионилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1007 $[M+1]^+$
D-142	 транс или  транс	2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-4-изобутирил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1021 $[M+1]^+$

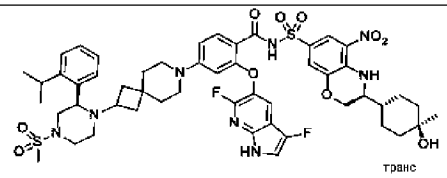
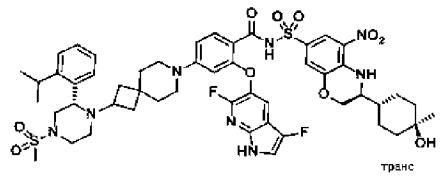
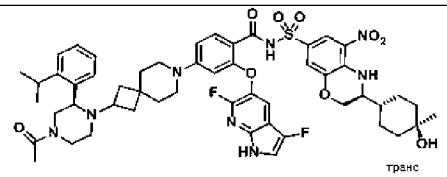
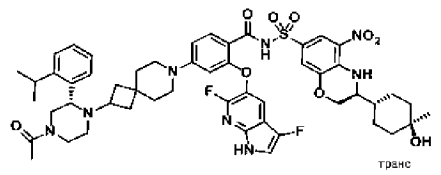
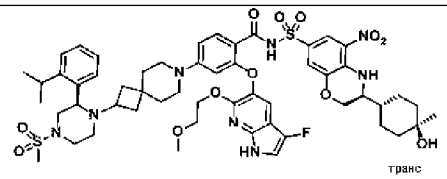
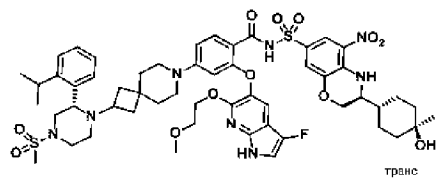
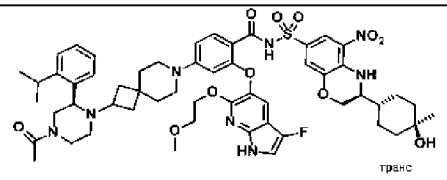
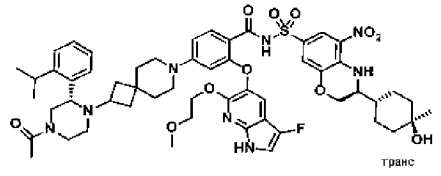
Пример	Структура	Название	Данные
D-143	 транс или  транс	(R или S)-4-(7-(3-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-((((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)карбамоил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-карбоксамид	MS-ESI (m/z): 994 $[M+1]^+$
D-144	 транс или  транс	метил (R или S)-4-(7-(3-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-((((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)карбамоил)фенил)-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-карбоксилат	MS-ESI (m/z): 1009 $[M+1]^+$
D-145	 транс или  транс	2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)-4-метилпиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 965 $[M+1]^+$
D-146a	 транс и  транс	2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((3*R*,4*S* и 3*S*,4*R*)-3-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 951 $[M+1]^+$

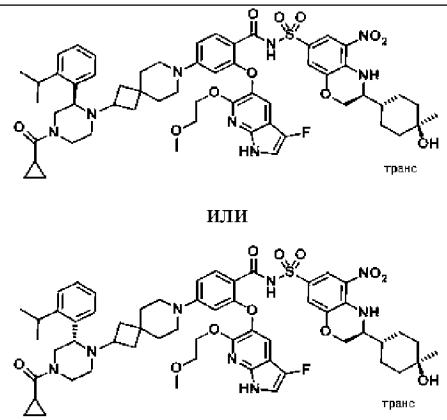
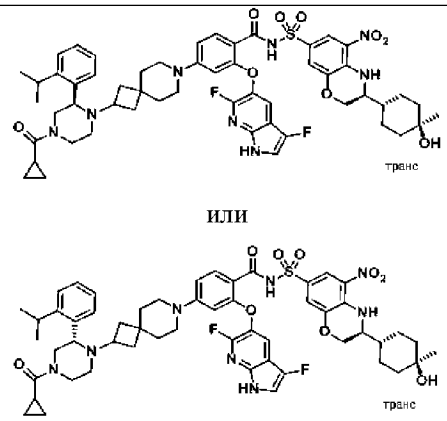
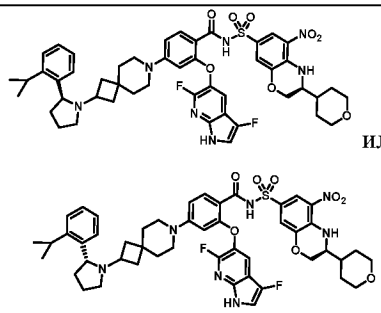
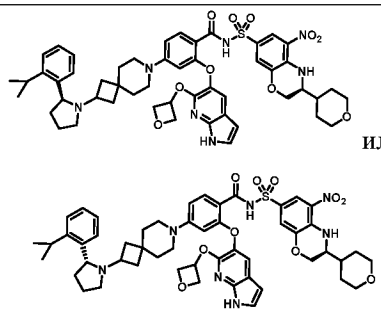
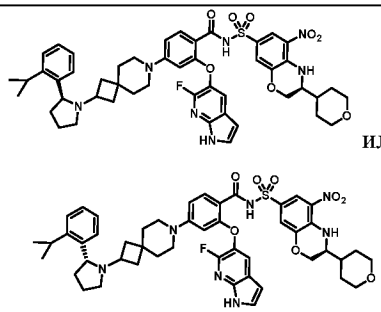
Пример	Структура	Название	Данные
D-146b	 транс или  транс	2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((3*R*,4*S* или 3*S*,4*R*)-3-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 951 $[M+1]^+$
D-147	 транс или  транс	2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((3*R*,4*S* или 3*S*,4*R*)-3-(2-изопропилфенил)-1-метилпиперидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 965 $[M+1]^+$
D-148	 транс или  транс	4-(2-((3*R*,4*S* или 3*S*,4*R*)-1-этил-3-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 979 $[M+1]^+$
D-149	 транс или  транс	2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1r,4S)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((3*R*,4*S* или 3*S*,4*R*)-3-(2-изопропилфенил)-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1029 $[M+1]^+$

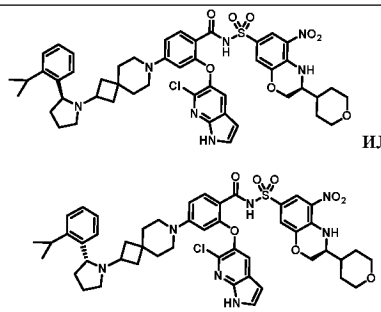
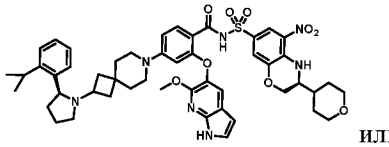
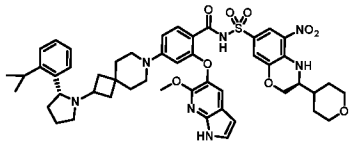
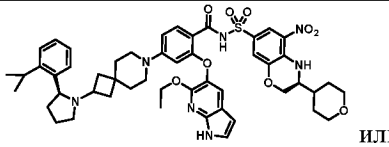
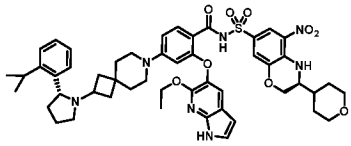
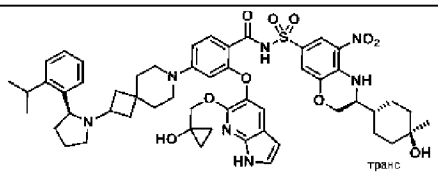
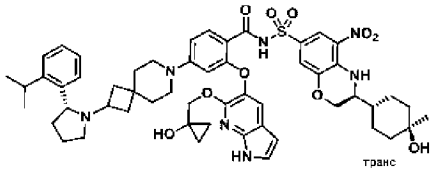
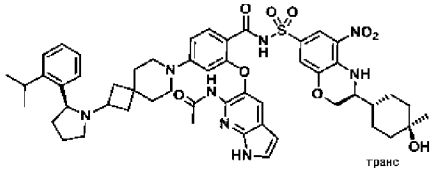
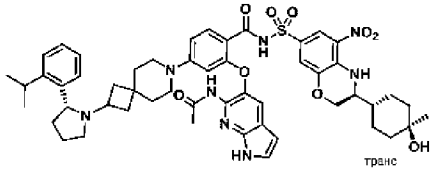
Пример	Структура	Название	Данные
D-150		4-(2-((3*R*,4*S* или 3*S*,4*R*)-1-(циклопропилсульфонил)-3-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1055 $[M+1]^+$
D-151		2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((3*R*,4*S* или 3*S*,4*R*)-3-(2-изопропилфенил)-1-(изопропилсульфонил)пиперидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1057 $[M+1]^+$
D-152		2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((3*R*,4*S* или 3*S*,4*R*)-3-(2-изопропилфенил)-1-сульфамоилпиперидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1030 $[M+1]^+$
D-153		4-(2-((3*R*,4*S* или 3*S*,4*R*)-1-ацетил-3-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 993 $[M+1]^+$

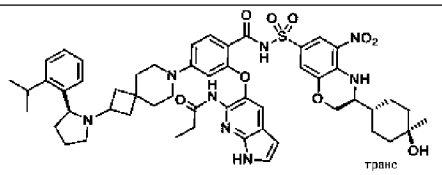
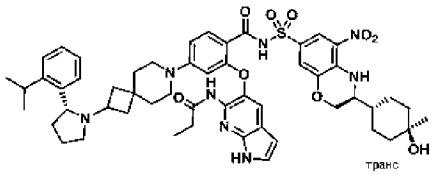
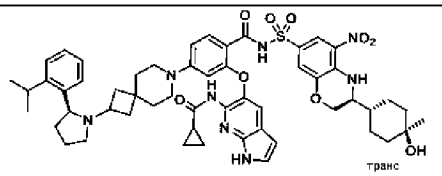
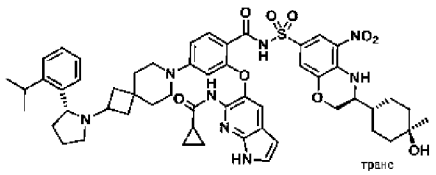
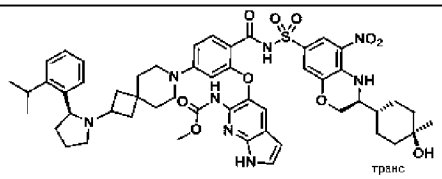
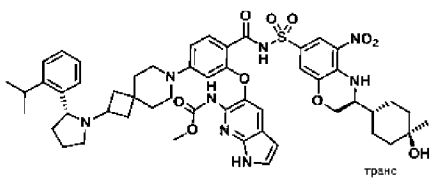
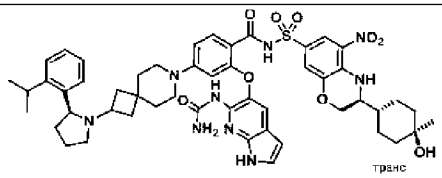
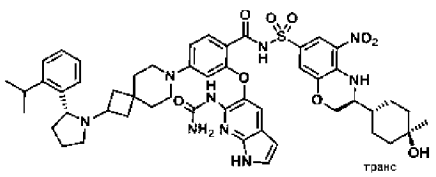
Пример	Структура	Название	Данные
D-154	 транс или  транс	4-(2-((3*R*,4*S* или 3*S*,4*R*)-1-(циклопропанкарбонил)-3-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1r,4S)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1019 $[M+1]^+$
D-155	 транс или  транс	2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((3*R*,4*S* или 3*S*,4*R*)-3-(2-изопропилфенил)-1-пропионилпиперидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1007 $[M+1]^+$
D-156	 транс или  транс	2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((3*R*,4*S* или 3*S*,4*R*)-1-изобутирил-3-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1021 $[M+1]^+$
D-157	 транс или  транс	метил (3*R*,4*S* или 3*S*,4*R*)-4-(7-(3-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-((((*S*)-3-((1r,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)карбамоил)фенил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-(2-изопропилфенил)пиперидин-1-карбоксилат	MS-ESI (m/z): 1009 $[M+1]^+$

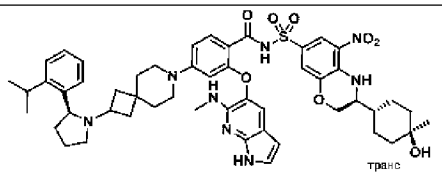
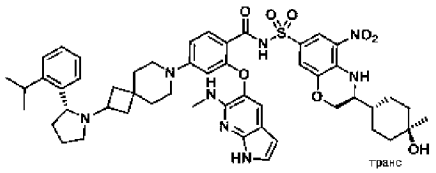
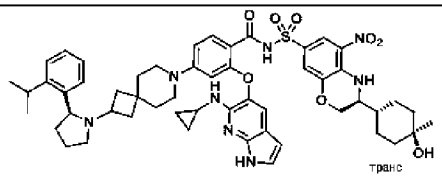
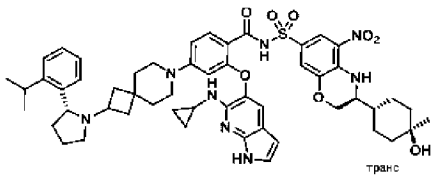
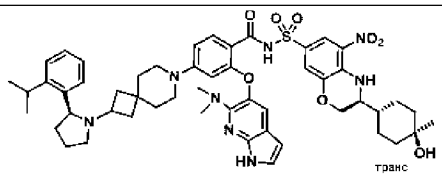
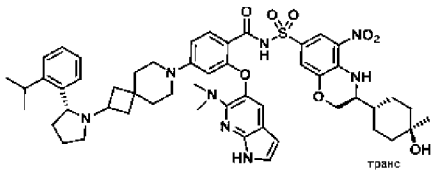
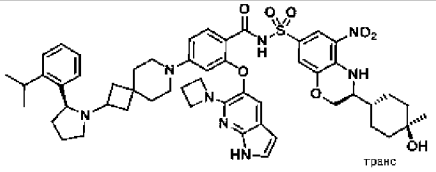
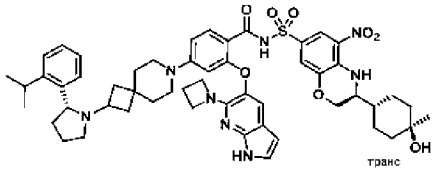
Пример	Структура	Название	Данные
D-158		(3*R*,4*S* или 3*S*,4*R*)-4-(7-(3-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-((((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)карбамоил)фенил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-(2-изопропилфенил)пиперидин-1-карбоксамид	MS-ESI (m/z): 994 $[M+1]^+$
D-159		2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,6*S* или 1*R*, 6*R*)-1-(2-изопропилфенил)-3-метил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 963 $[M+1]^+$
D-160		2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((2*S*,3*S* или 2*R*, 3*R*)-2-(2-изопропилфенил)-6-метил-6-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 977 $[M+1]^+$
D-161		2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((2*S*,3*S* или 2*R*, 3*R*)-2-(2-изопропилфенил)-6-метил-6-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 963 $[M+1]^+$

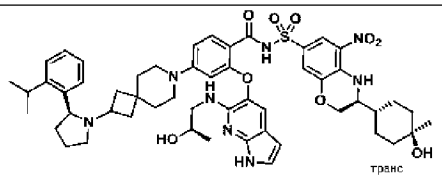
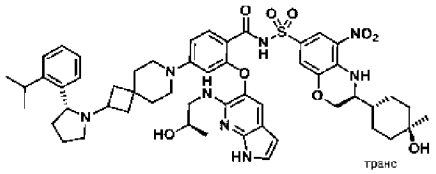
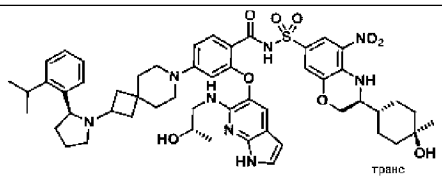
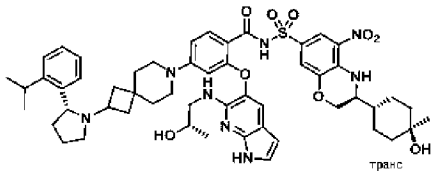
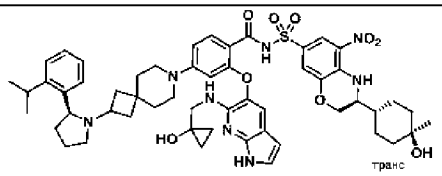
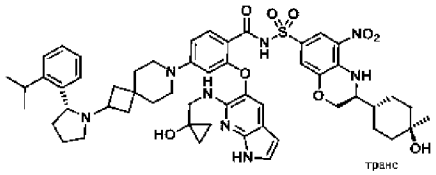
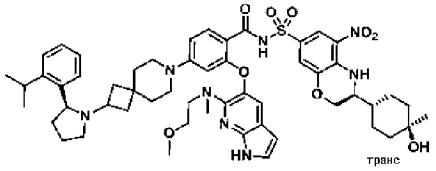
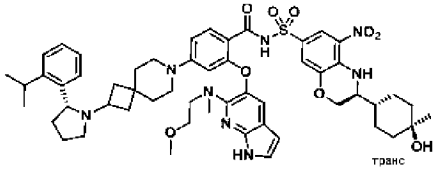
Пример	Структура	Название	Данные
D-162	 транс или  транс	2-((3,6-дифтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1r,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)-4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1047 $[M+1]^+$
D-163	 транс или  транс	4-(2-((R или S)-4-ацетил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((3,6-дифтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1011 $[M+1]^+$
D-164	 транс или  транс	2-((3-фтор-6-(2-метоксиэтокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)-4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1103 $[M+1]^+$
D-165	 транс или  транс	4-(2-((R или S)-4-ацетил-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((3-фтор-6-(2-метоксиэтокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1067 $[M+1]^+$

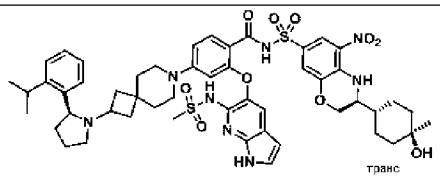
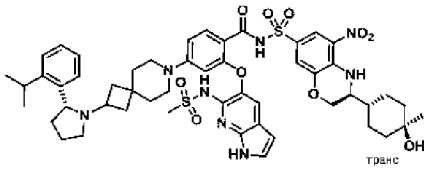
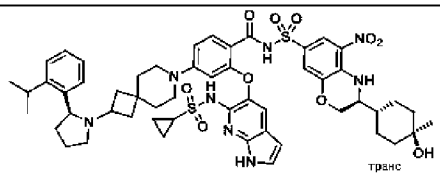
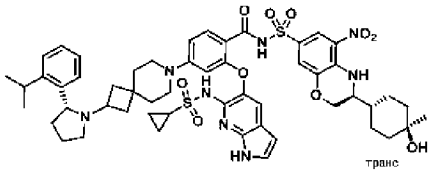
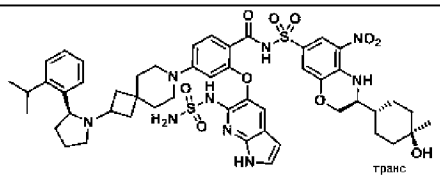
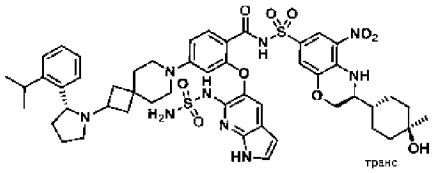
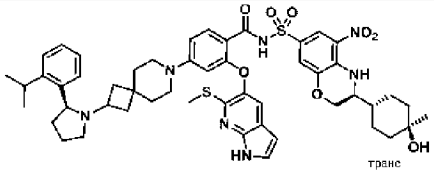
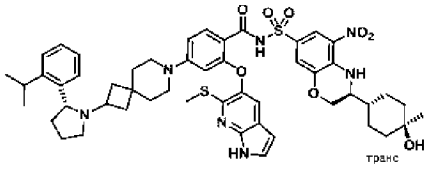
Пример	Структура	Название	Данные
D-166		4-(2-((R или S)-4-(циклопропанкарбонил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((3-фтор-6-(2-метоксиэтокси)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1093 $[M+1]^+$
D-167		4-(2-((R или S)-4-(циклопропанкарбонил)-2-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((3,6-дифтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1037 $[M+1]^+$
D-168		2-((3,6-дифтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((*S*)-5-нитро-3-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 926 $[M+1]^+$
D-169		4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((*S*)-5-нитро-3-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-2-((6-(оксетан-3-илокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 962 $[M+1]^+$
D-170		2-((6-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((*S*)-5-нитро-3-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 908 $[M+1]^+$

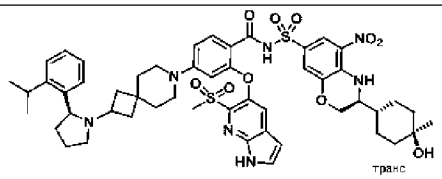
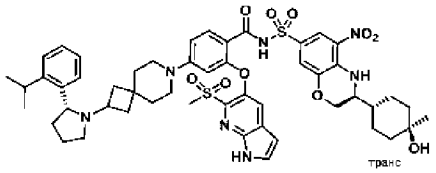
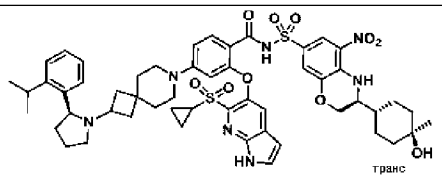
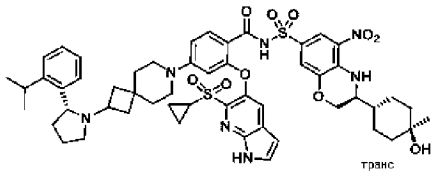
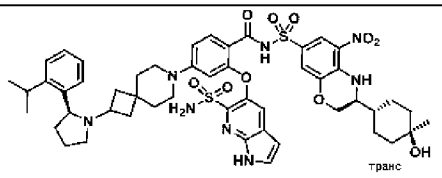
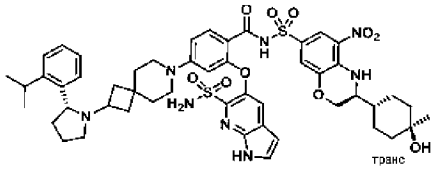
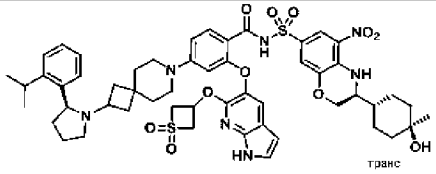
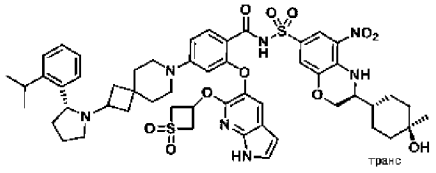
Пример	Структура	Название	Данные
D-171	 или	2-((6-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((*S*)-5-нитро-3-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 925 $[M+1]^+$
D-172	 или 	4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-метокси-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-5-нитро-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,4-дигидро-2*H*-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 920 $[M+1]^+$
D-173	 или 	2-((6-этокси-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((*S*)-5-нитро-3-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 934 $[M+1]^+$
D-174	 транс или  транс	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-2-((6-((1-гидроксициклопропил)метокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1004 $[M+1]^+$
D-175	 транс или  транс	2-((6-ацетамидо-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 975 $[M+1]^+$

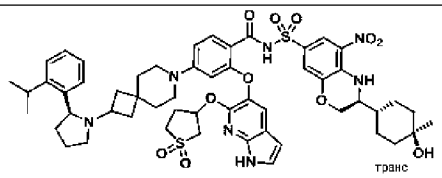
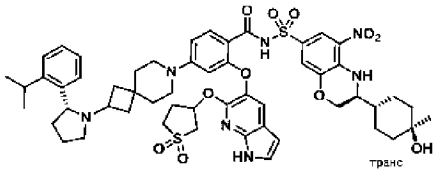
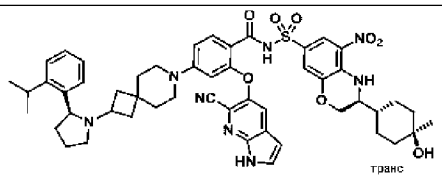
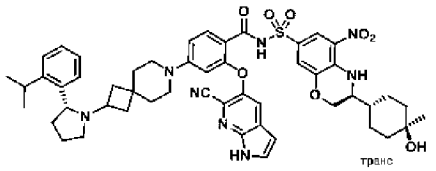
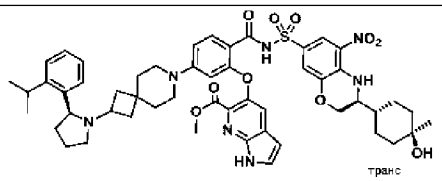
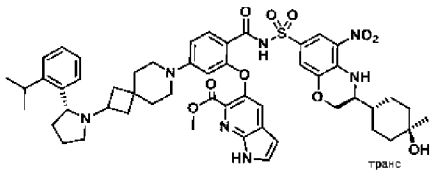
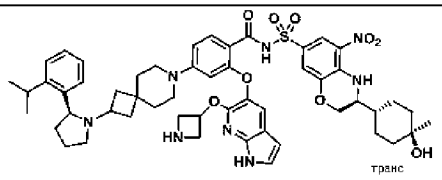
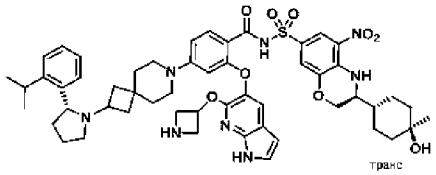
Пример	Структура	Название	Данные
D-176	 или 	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-пропионамидо-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 989 $[M+1]^+$
D-177	 или 	2-((6-(циклопропанкарбоксамидо)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1001 $[M+1]^+$
D-178	 или 	метил (5-(2-((((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)карбамоил)-5-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)карбамат	MS-ESI (m/z): 991 $[M+1]^+$
D-179	 или 	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-уреидо-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 976 $[M+1]^+$

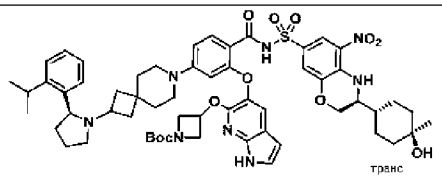
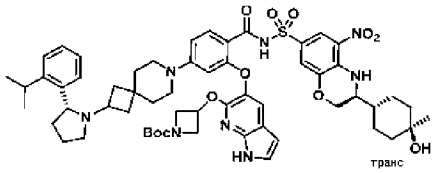
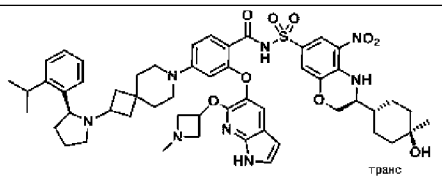
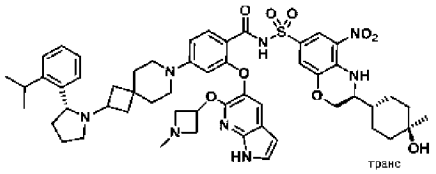
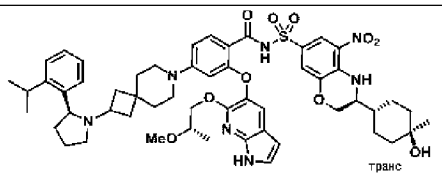
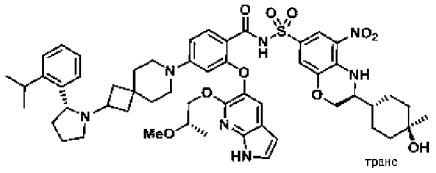
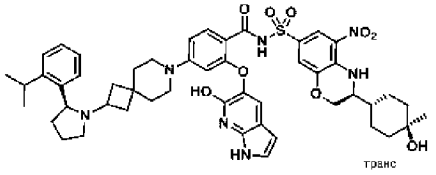
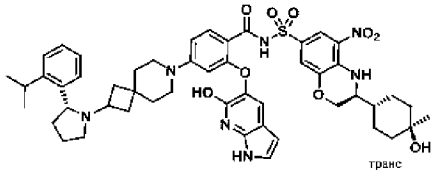
Пример	Структура	Название	Данные
D-180	 или 	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-(метиламино)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 947 $[M+1]^+$
D-181	 или 	2-((6-(циклопропиламино)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 973 $[M+1]^+$
D-182	 или 	2-((6-(диметиламино)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 961 $[M+1]^+$
D-183	 или 	2-((6-(азетидин-1-ил)-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 973 $[M+1]^+$

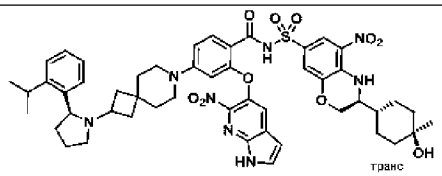
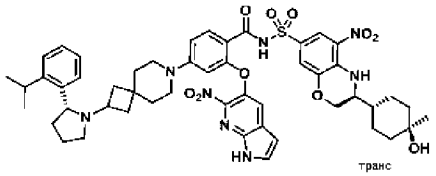
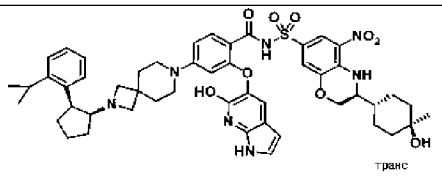
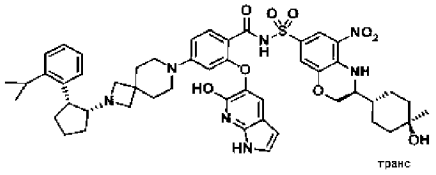
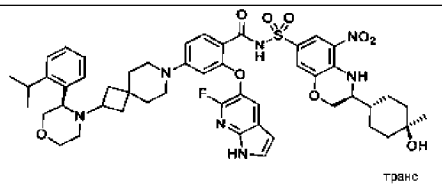
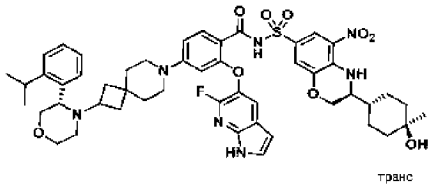
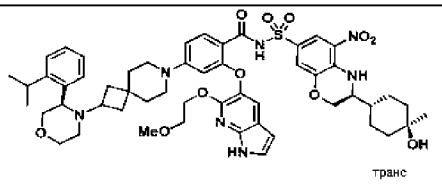
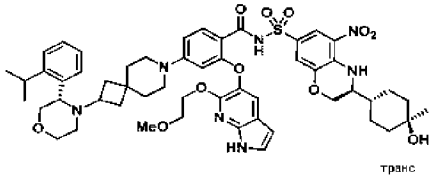
Пример	Структура	Название	Данные
D-184	 транс или  транс	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-2-((6-(((*R*)-2-гидроксипропил)амино)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 991 $[M+1]^+$
D-185	 транс или  транс	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-2-((6-(((*S*)-2-гидроксипропил)амино)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 991 $[M+1]^+$
D-186	 транс или  транс	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-2-((6-(((1-гидроксициклопропил)метил)амино)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1003 $[M+1]^+$
D-187	 транс или  транс	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 1005 $[M+1]^+$

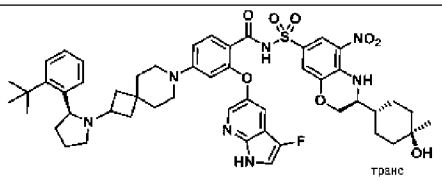
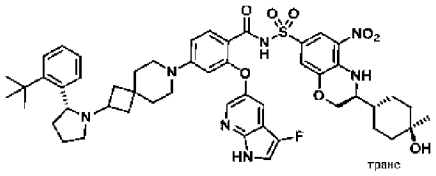
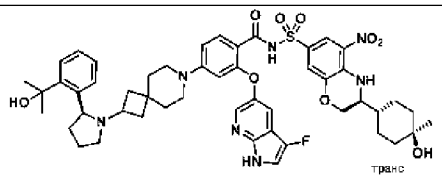
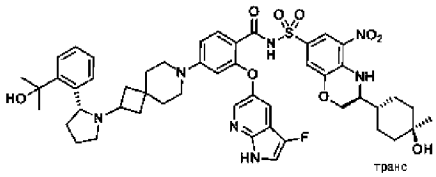
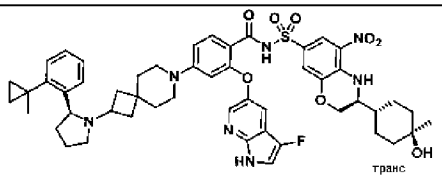
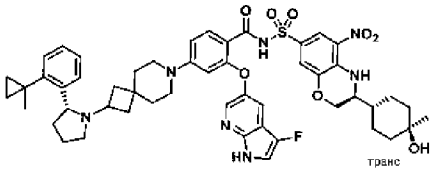
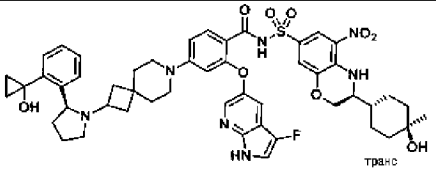
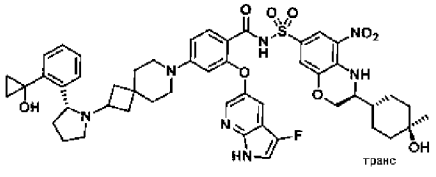
Пример	Структура	Название	Данные
D-188	 транс или  транс	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-(метилсульфонамидо)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 1011 $[M+1]^+$
D-189	 транс или  транс	2-((6-(циклопропансульфонамидо)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1037 $[M+1]^+$
D-190	 транс или  транс	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-(сульфамоиламино)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 1012 $[M+1]^+$
D-191	 транс или  транс	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-(метилтио)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 964 $[M+1]^+$

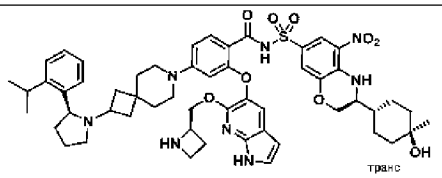
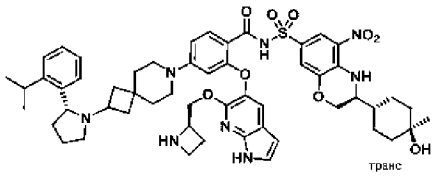
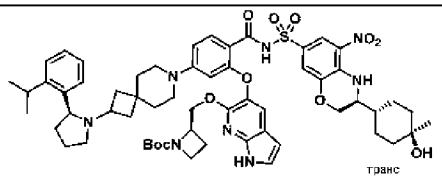
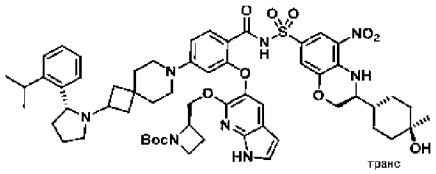
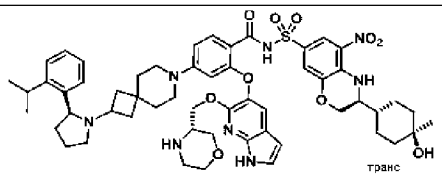
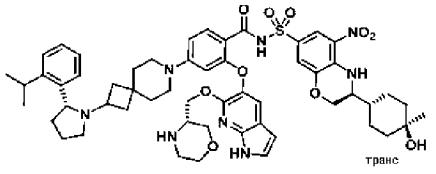
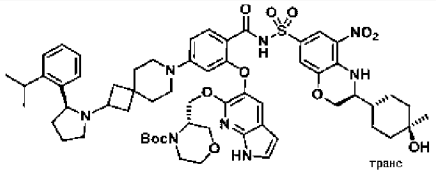
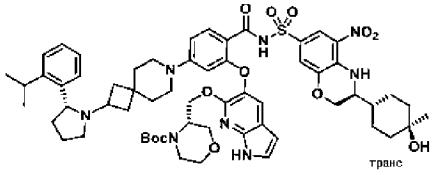
Пример	Структура	Название	Данные
D-192	 транс или  транс	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-(метилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 996 $[M+1]^+$
D-193	 транс или  транс	2-((6-(циклопропилсульфонил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1022 $[M+1]^+$
D-194	 транс или  транс	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-сульфамоил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 997 $[M+1]^+$
D-195	 транс или  транс	2-((6-((1,1-диоксидотиетан-3-ил)окси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1038 $[M+1]^+$

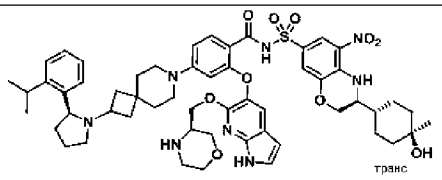
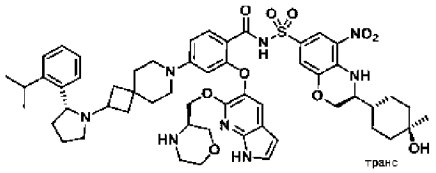
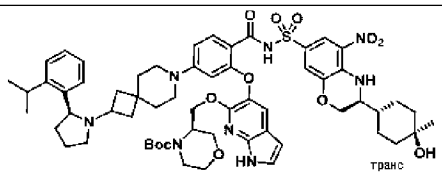
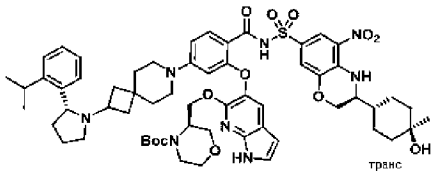
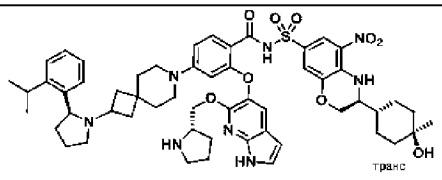
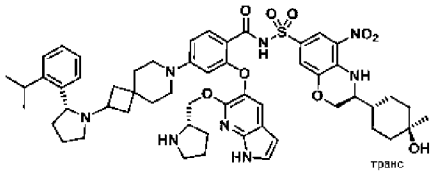
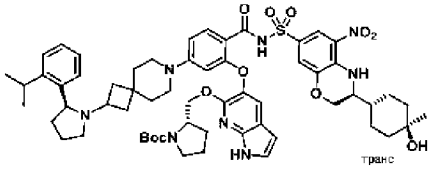
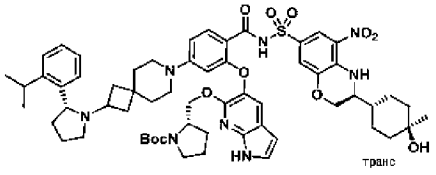
Пример	Структура	Название	Данные
D-196	 транс или  транс	2-((6-((1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)окси)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1052 $[M+1]^+$
D-197	 транс или  транс	2-((6-циано-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 943 $[M+1]^+$
D-198	 транс или  транс	метил 5-(2-((((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)карбамоил)-5-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксилат	MS-ESI (m/z): 976 $[M+1]^+$
D-199	 транс или  транс	2-((6-(азетидин-3-илокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 989 $[M+1]^+$

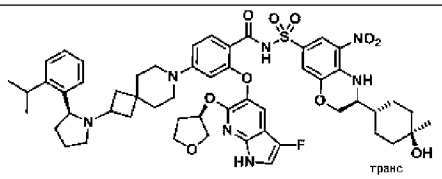
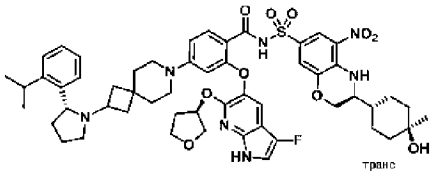
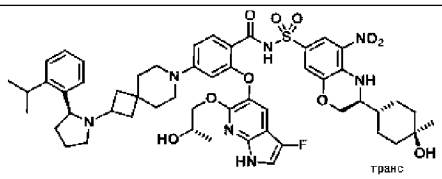
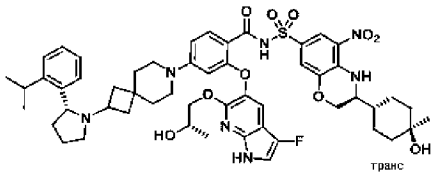
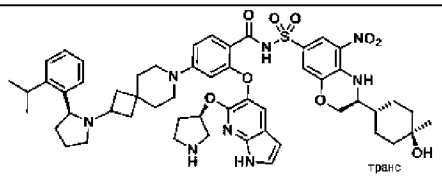
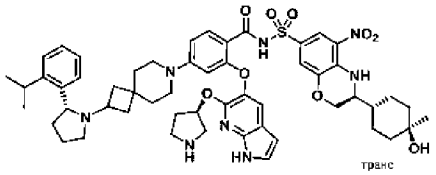
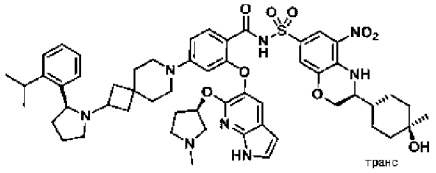
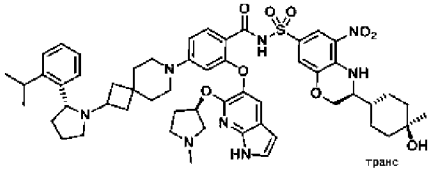
Пример	Структура	Название	Данные
D-200	 или 	*трет*-бутил-3-((5-(2-((((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)карбамоил)-5-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)окси)азетидин-1-карбоксилат	MS-ESI (m/z): 1090 $[M+1]^+$
D-201	 или 	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-((1-метилазетидин-3-ил)окси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 1003 $[M+1]^+$
D-202	 или 	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-((*S*)-2-метоксипропокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 1006 $[M+1]^+$
D-203	 или 	2-((6-гидрокси-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 934 $[M+1]^+$

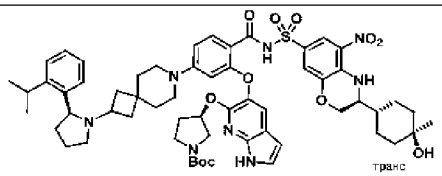
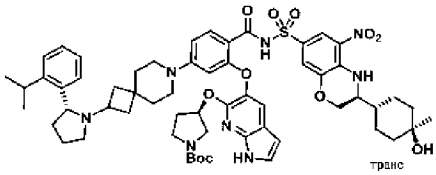
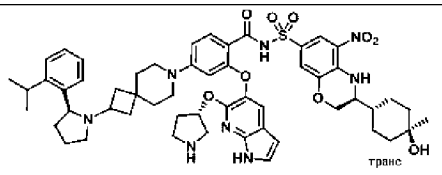
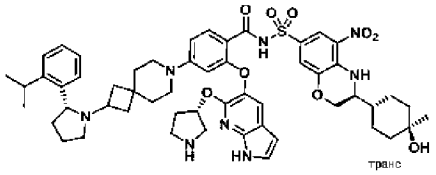
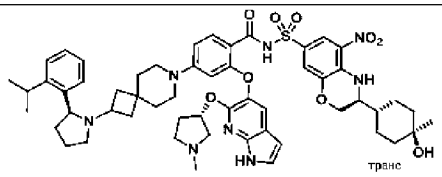
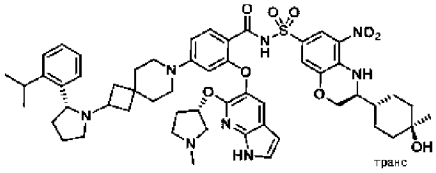
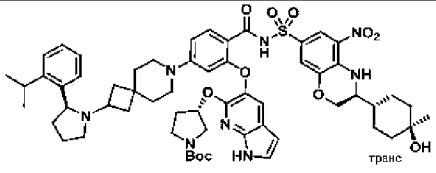
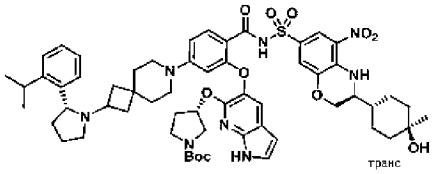
Пример	Структура	Название	Данные
D-204	 транс или  транс	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-нитро-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 963 $[M+1]^+$
D-205	 транс или  транс	2-((6-гидрокси-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 934 $[M+1]^+$
D-206	 транс или  транс	2-((6-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 952 $[M+1]^+$
D-207	 транс или  транс	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-(2-метоксиэтокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 1008 $[M+1]^+$

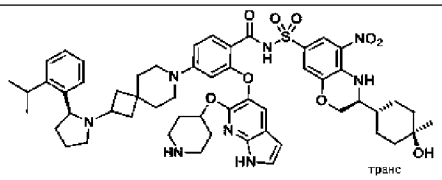
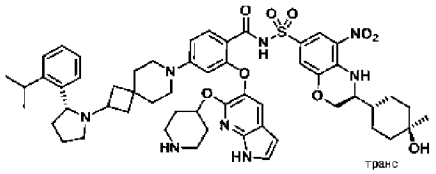
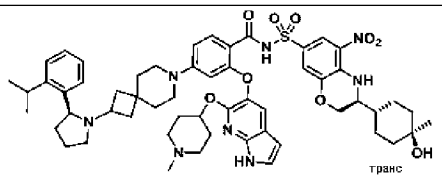
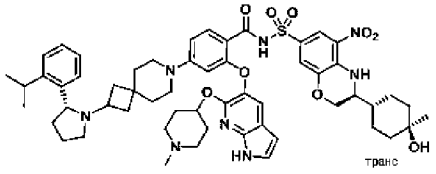
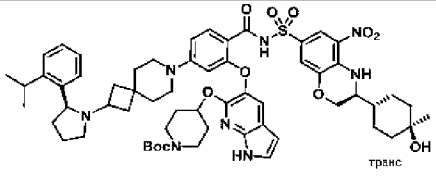
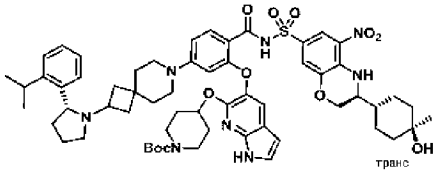
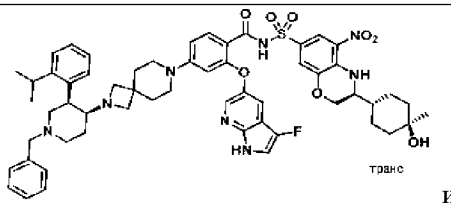
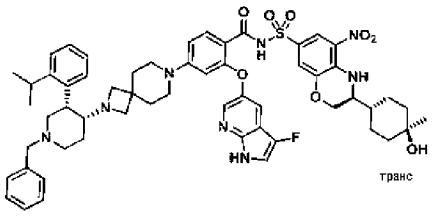
Пример	Структура	Название	Данные
D-208	 или 	4-(2-((R или S)-2-(2-(*трет*-бутил)фенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 950 $[M+1]^+$
D-209	 или 	2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 952 $[M+1]^+$
D-210	 или 	2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-(1-метилциклопропил)фенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 948 $[M+1]^+$
D-211	 или 	2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-(1-гидроксициклопропил)фенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 950 $[M+1]^+$

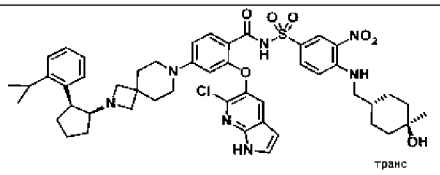
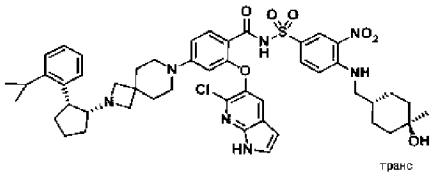
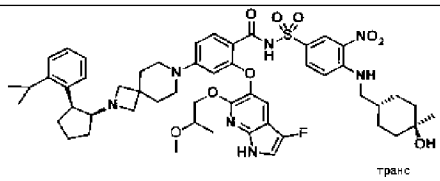
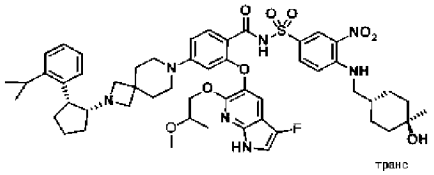
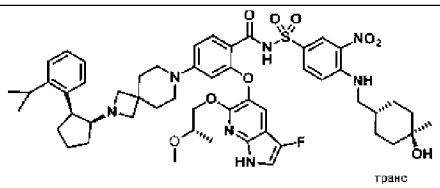
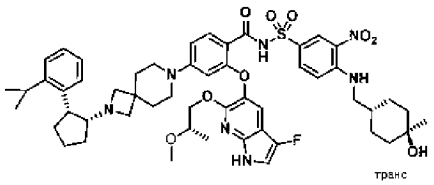
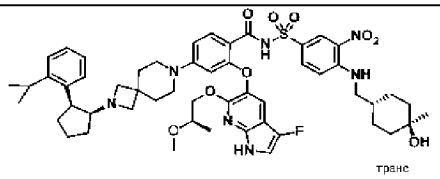
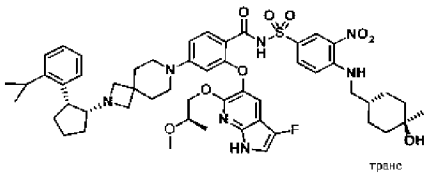
Пример	Структура	Название	Данные
D-212	 транс или  транс	2-((6-(((*R*)-азетидин-2-ил)метокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1003 $[M+1]^+$
D-213	 транс или  транс	*трет*-бутил-(*R*)-2-(((5-(2-((((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)карбамоил)-5-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)окси)метил)азетидин-1-карбоксилат	MS-ESI (m/z): 1104 $[M+1]^+$
D-214	 транс или  транс	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-(((*S*)-морфолин-3-ил)метокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 1033 $[M+1]^+$
D-215	 транс или  транс	*трет*-бутил-(*S*)-3-(((5-(2-((((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)карбамоил)-5-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилат	MS-ESI (m/z): 1134 $[M+1]^+$

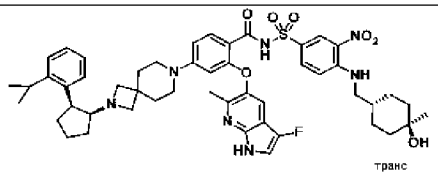
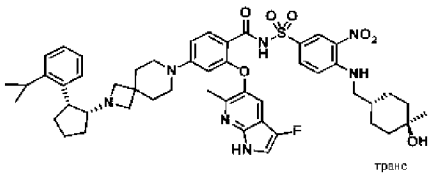
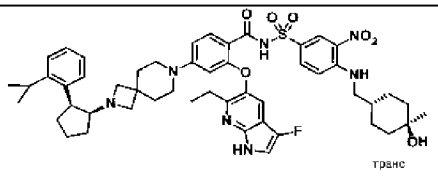
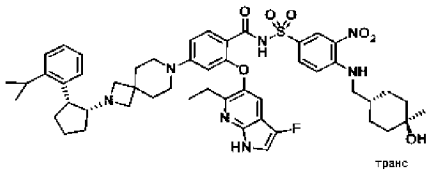
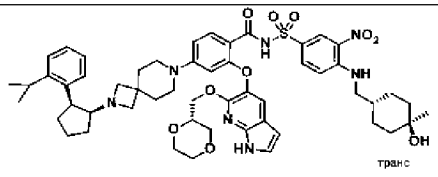
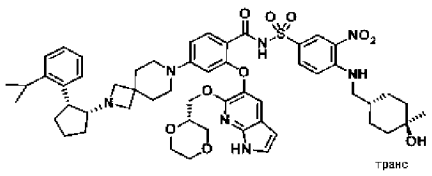
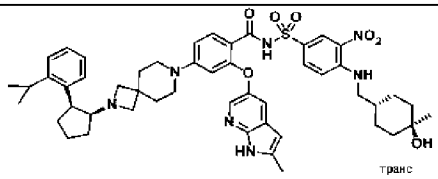
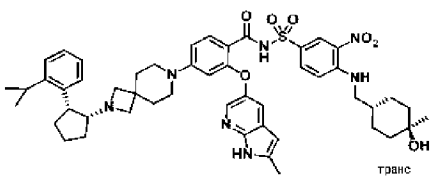
Пример	Структура	Название	Данные
D-216	 транс или  транс	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-(((*R*)-морфолин-3-ил)метокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 1033 $[M+1]^+$
D-217	 транс или  транс	*трет*-бутил-(*R*)-3-(((5-(2-((((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)карбамоил)-5-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)окси)метил)морфолин-4-карбоксилат	MS-ESI (m/z): 1134 $[M+1]^+$
D-218	 транс или  транс	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-(((*S*)-пирролидин-2-ил)метокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 1017 $[M+1]^+$
D-219	 транс или  транс	*трет*-бутил-(*S*)-2-(((5-(2-((((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)карбамоил)-5-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат	MS-ESI (m/z): 1118 $[M+1]^+$

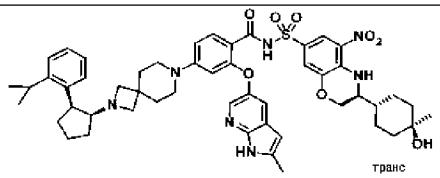
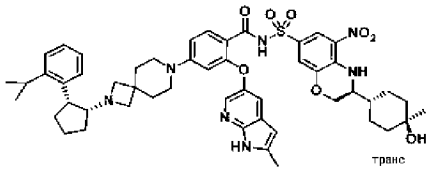
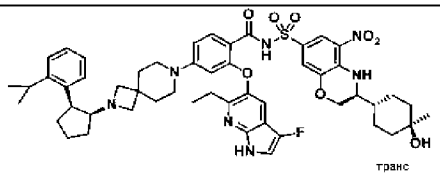
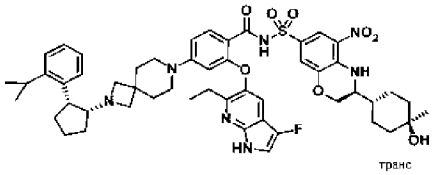
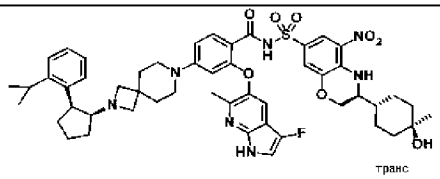
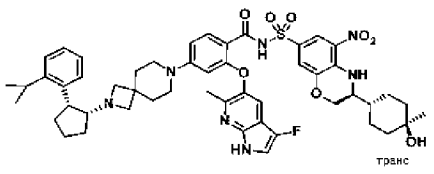
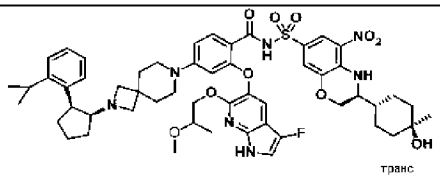
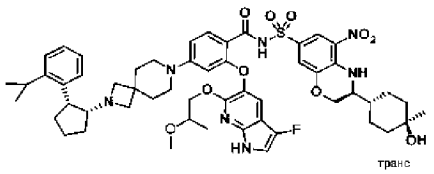
Пример	Структура	Название	Данные
D-220	 транс или  транс	2-((3-фтор-6-(((*R*)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1022 $[M+1]^+$
D-221	 транс или  транс	2-((3-фтор-6-((*S*)-2-гидроксипропокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1010 $[M+1]^+$
D-222	 транс или  транс	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-(((*R*)-пирролидин-3-ил)окси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 1003 $[M+1]^+$
D-223	 транс или  транс	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-(((*R*)-1-метилпирролидин-3-ил)окси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 1017 $[M+1]^+$

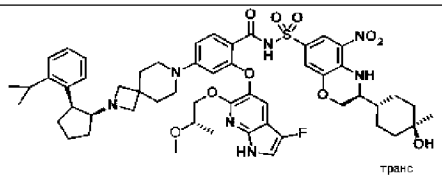
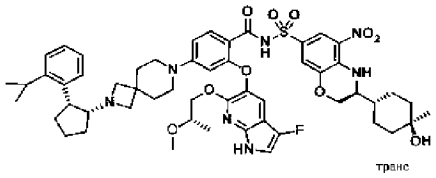
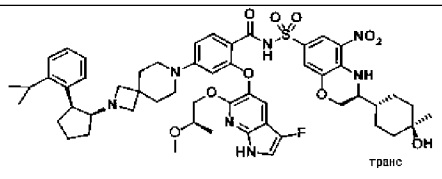
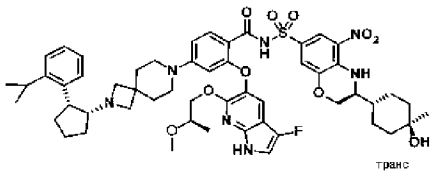
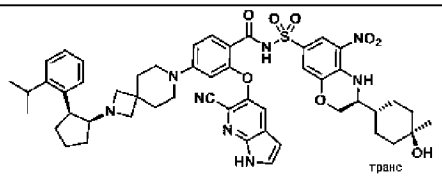
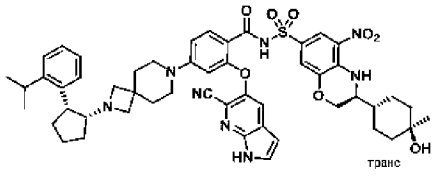
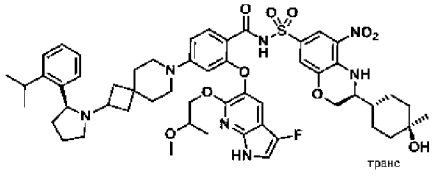
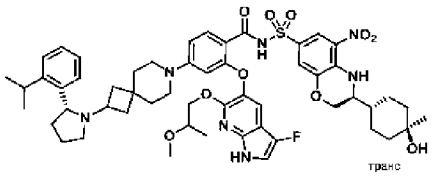
Пример	Структура	Название	Данные
D-224	 или 	*трет*-бутил-(*R*)-3-((5-(2-((((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)карбамоил)-5-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилат	MS-ESI (m/z): 1103 $[M+1]^+$
D-225	 или 	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-(((*S*)-пирролидин-3-ил)окси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 1003 $[M+1]^+$
D-226	 или 	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-(((*S*)-1-метилпирролидин-3-ил)окси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 1017 $[M+1]^+$
D-227	 или 	*трет*-бутил-(*S*)-3-((5-(2-((((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)карбамоил)-5-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилат	MS-ESI (m/z): 1103 $[M+1]^+$

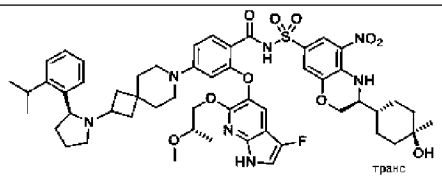
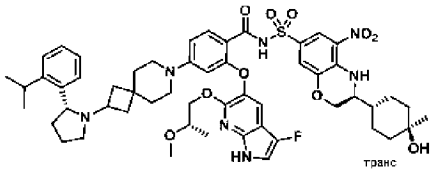
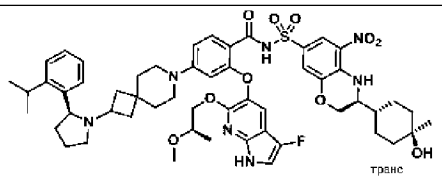
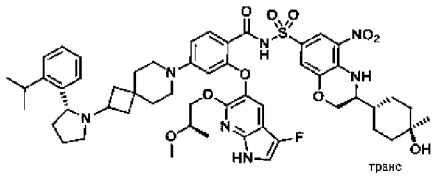
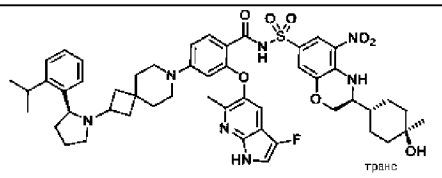
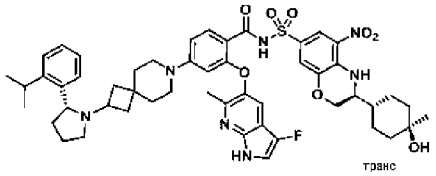
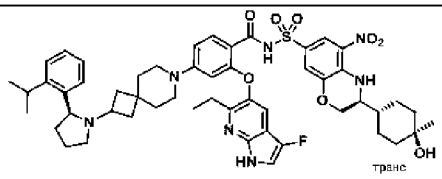
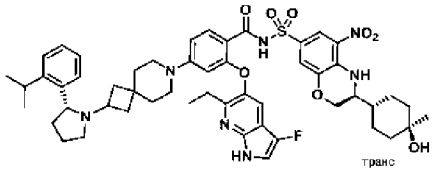
Пример	Структура	Название	Данные
D-228	 транс или  транс	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-(пиперидин-4-илокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 1017 $[M+1]^+$
D-229	 транс или  транс	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 1031 $[M+1]^+$
D-230	 транс или  транс	*трет*-бутил-4-((5-(2-((((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)карбамоил)-5-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)феноксы)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат	MS-ESI (m/z): 1118 $[M+1]^+$
D-231	 транс и  транс	4-(2-((3*R*,4*S* и 3*S*,4*R*)-1-бензил-3-(2-изопропилфенил)пиперидин-4-ил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1041 $[M+1]^+$

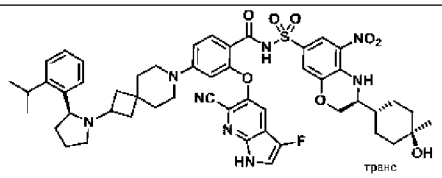
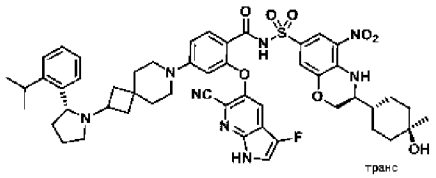
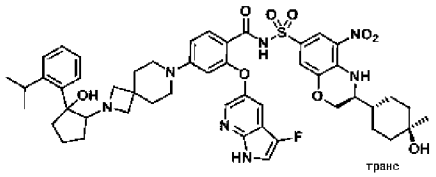
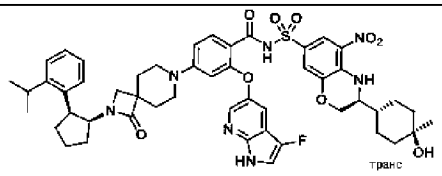
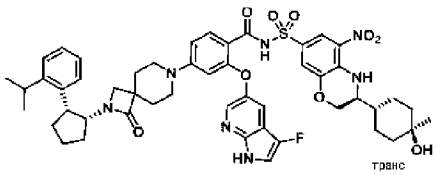
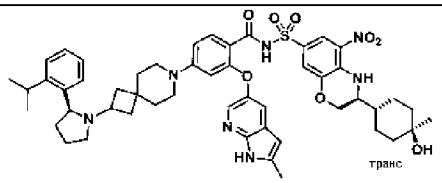
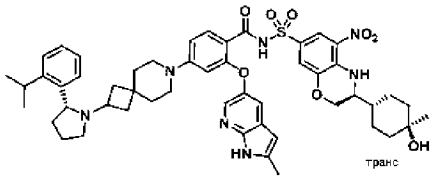
Пример	Структура	Название	Данные
D-232	 транс или  транс	2-((6-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((4-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 924 $[M+1]^+$
D-233	 транс или  транс	2-((3-фтор-6-(2-метоксипропокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((4-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 996 $[M+1]^+$
D-233a	 транс или  транс	2-((3-фтор-6-((*S*)-2-метоксипропокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((4-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 996 $[M+1]^+$
D-233b	 транс или  транс	2-((3-фтор-6-((*R*)-2-метоксипропокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((4-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 996 $[M+1]^+$

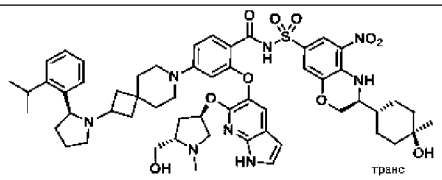
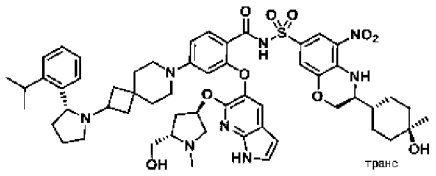
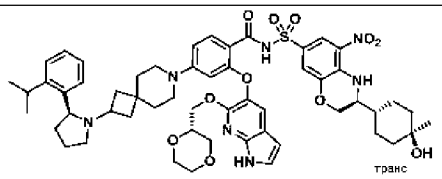
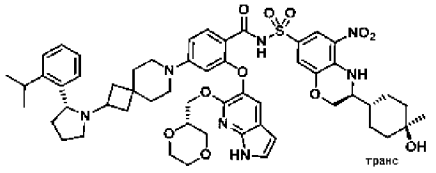
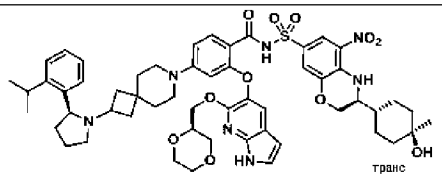
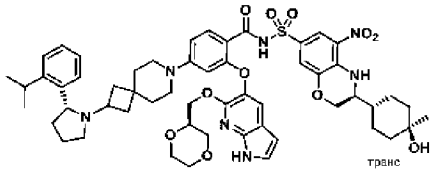
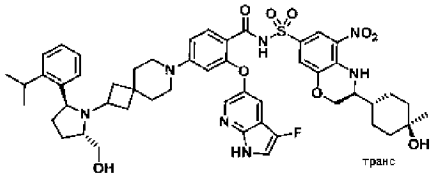
Пример	Структура	Название	Данные
D-234	 транс или  транс	2-((3-фтор-6-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((4-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 922 $[M+1]^+$
D-235	 транс или  транс	2-((6-этил-3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((4-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 936 $[M+1]^+$
D-236	 транс или  транс	2-((6-(((*S*)-1,4-диоксан-2-ил)метокси)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((4-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1006 $[M+1]^+$
D-237	 транс или  транс	*N*-((4-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((2-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 904 $[M+1]^+$

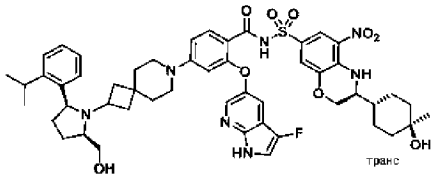
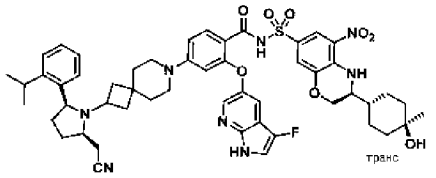
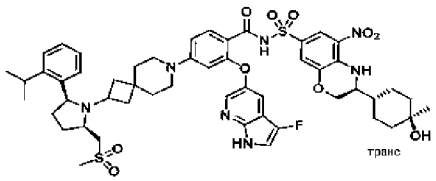
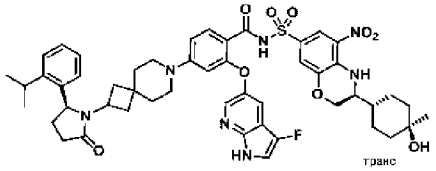
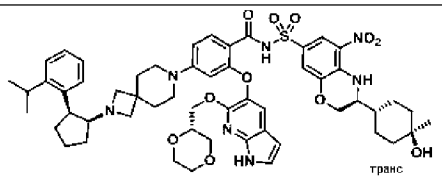
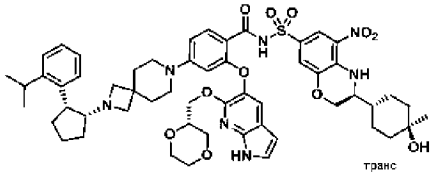
Пример	Структура	Название	Данные
D-238	 или 	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((2-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 932 $[M+1]^+$
D-239	 или 	2-((6-этил-3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 964 $[M+1]^+$
D-240	 или 	2-((3-фтор-6-метил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 950 $[M+1]^+$
D-241	 или 	2-((3-фтор-6-(2-метоксипропокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1024 $[M+1]^+$

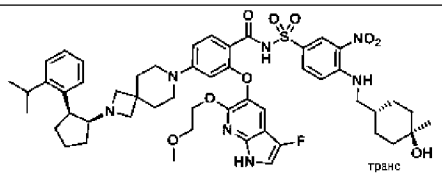
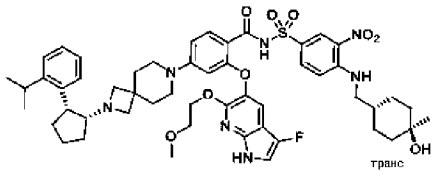
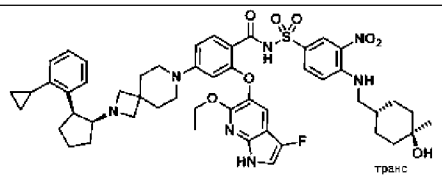
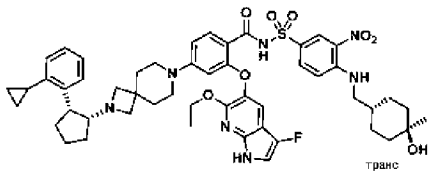
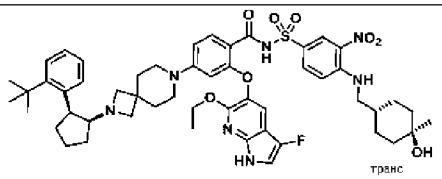
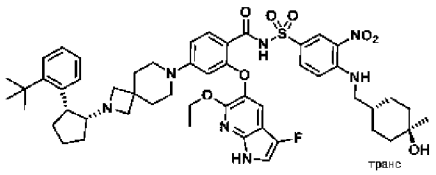
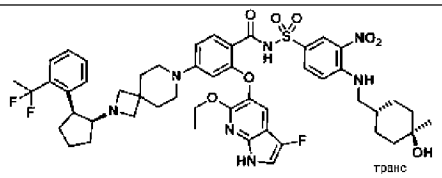
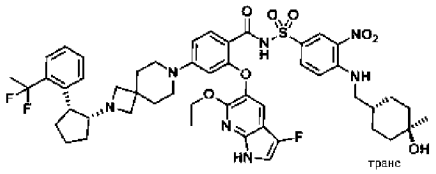
Пример	Структура	Название	Данные
D-241a	 транс или  транс	2-((3-фтор-6-((*S*)-2-метоксипропокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1024 $[M+1]^+$
D-241b	 транс или  транс	2-((3-фтор-6-((*R*)-2-метоксипропокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1024 $[M+1]^+$
D-242	 транс или  транс	2-((6-циано-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 943 $[M+1]^+$
D-243	 транс или  транс	2-((3-фтор-6-(2-метоксипропокси)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1024 $[M+1]^+$

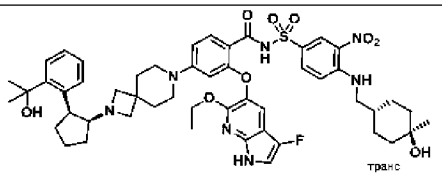
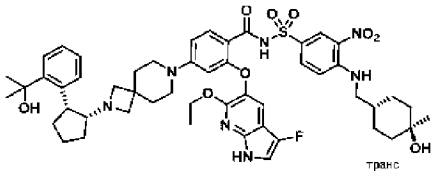
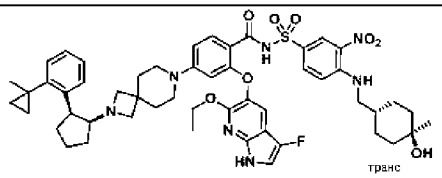
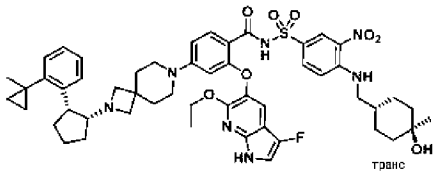
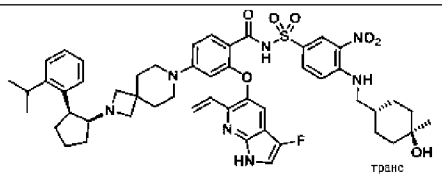
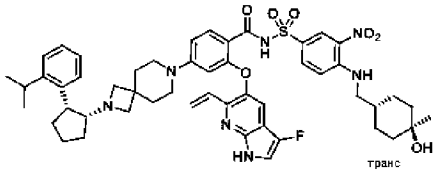
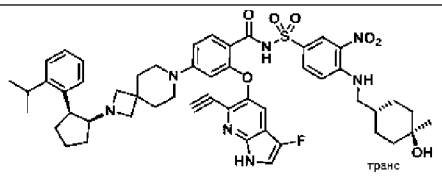
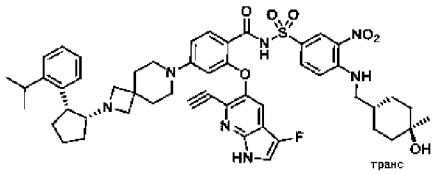
Пример	Структура	Название	Данные
D-243a	 или 	2-((3-фтор-6-((*S*)-2-метоксипропокси)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1024 $[M+1]^+$
D-243b	 или 	2-((3-фтор-6-((*R*)-2-метоксипропокси)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1024 $[M+1]^+$
D-244	 или 	2-((3-фтор-6-метил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 950 $[M+1]^+$
D-245	 или 	2-((6-этил-3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 964 $[M+1]^+$

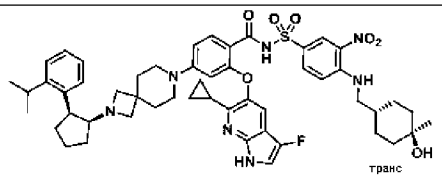
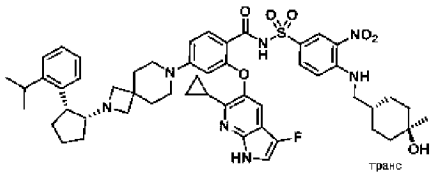
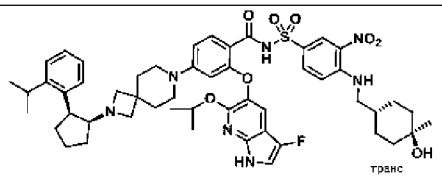
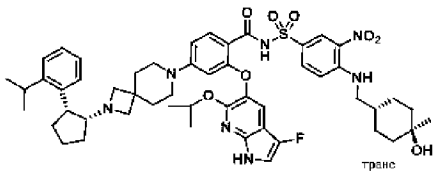
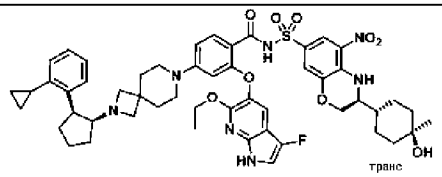
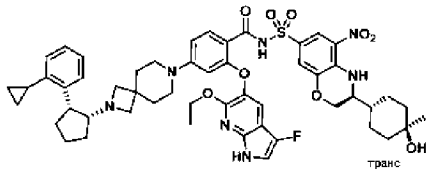
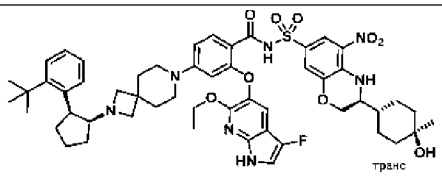
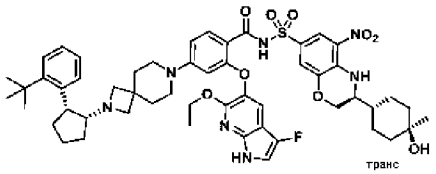
Пример	Структура	Название	Данные
D-246	 или 	2-((6-циано-3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 961 $[M+1]^+$
D-247		2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-(2-гидрокси-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 952 $[M+1]^+$
D-248	 или 	2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-1-оксо-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 950 $[M+1]^+$
D-249	 или 	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((2-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)бензамид	MS-ESI (m/z): 932 $[M+1]^+$

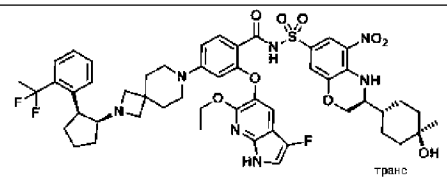
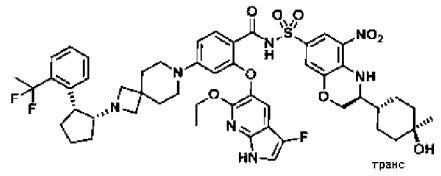
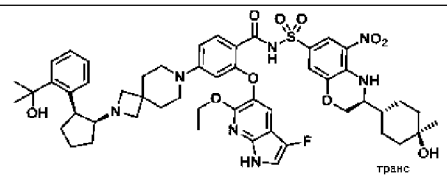
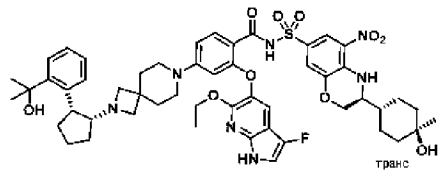
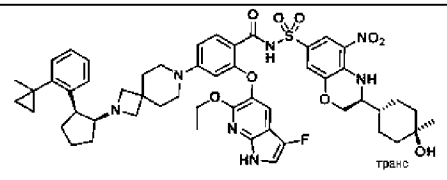
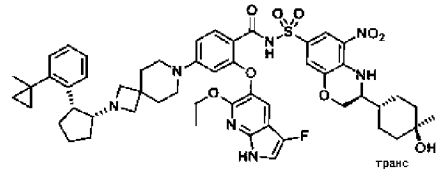
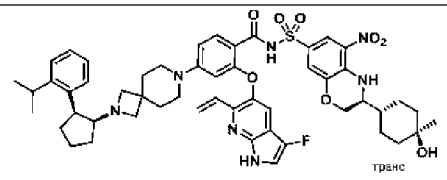
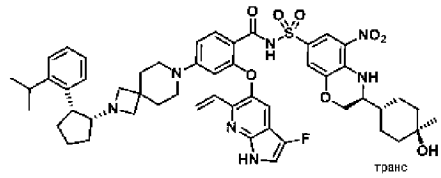
Пример	Структура	Название	Данные
D-250	 транс или  транс	*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-2-((6-(((3*R*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-метилпирролидин-3-ил)окси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1047 $[M+1]^+$
D-251	 транс или  транс	2-((6-(((*S*)-1,4-диоксан-2-ил)метокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1034 $[M+1]^+$
D-252	 транс или  транс	2-((6-(((*R*)-1,4-диоксан-2-ил)метокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1034 $[M+1]^+$
D-253	 транс	2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((2*S*,5*S*)-2-(гидроксиметил)-5-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 966 $[M+1]^+$

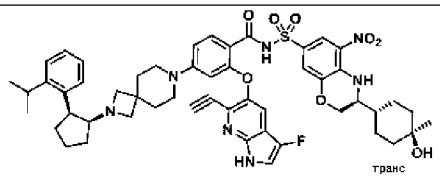
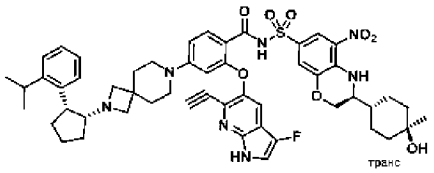
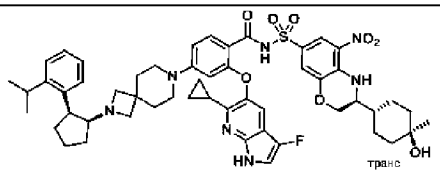
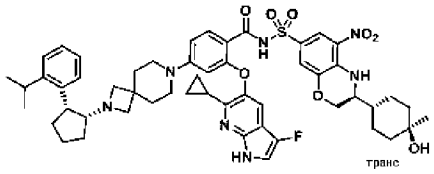
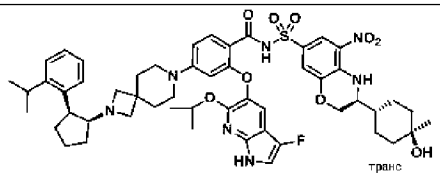
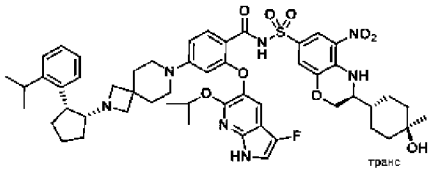
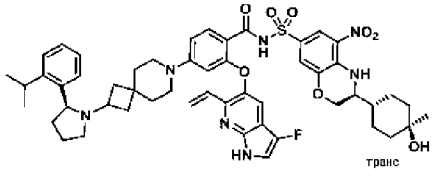
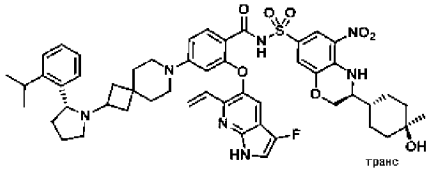
Пример	Структура	Название	Данные
D-254		2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((2*R*,5*S*)-2-(гидроксиметил)-5-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 966 $[M+1]^+$
D-255		4-(2-((2*R*,5*S*)-2-(цианометил)-5-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 975 $[M+1]^+$
D-256		2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((2*S*,5*R*)-2-(2-изопропилфенил)-5-((метилсульфонил)метил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1028 $[M+1]^+$
D-257		2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((*S*)-2-(2-изопропилфенил)-5-оксопирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 950 $[M+1]^+$
D-258	 или 	2-((6-(((*S*)-1,4-диоксан-2-ил)метокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1034 $[M+1]^+$

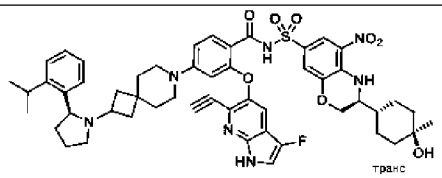
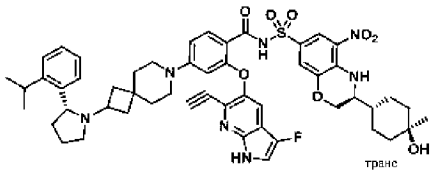
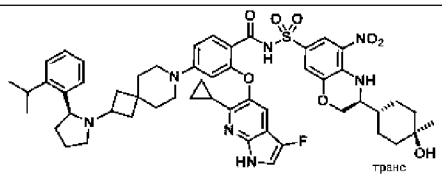
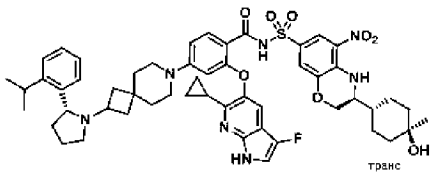
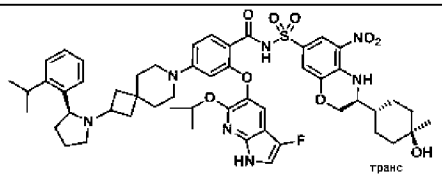
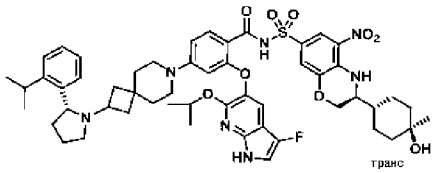
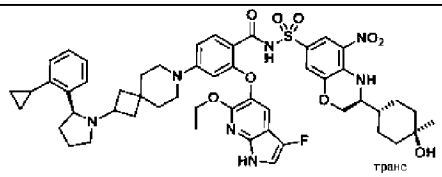
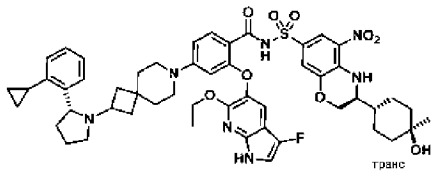
Пример	Структура	Название	Данные
D-259	 транс или  транс	2-((3-фтор-6-(2-метоксиэтокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((4-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 982 $[M+1]^+$
D-260	 транс или  транс	4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-циклопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-этокси-3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((4-((((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 950 $[M+1]^+$
D-261	 транс или  транс	4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-(*трет*-бутил)фенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-этокси-3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((4-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 966 $[M+1]^+$
D-262	 транс или  транс	4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-(1,1-дифторэтил)фенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-этокси-3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((4-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 974 $[M+1]^+$

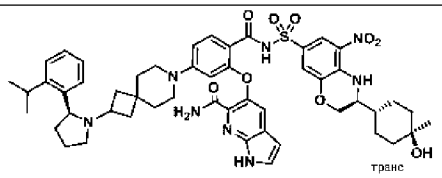
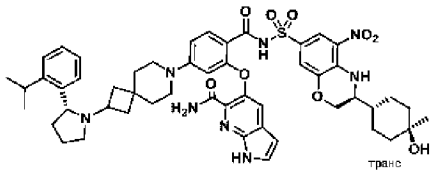
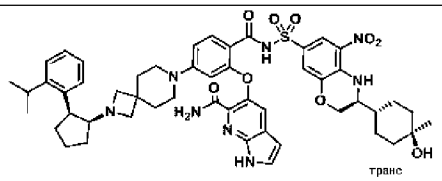
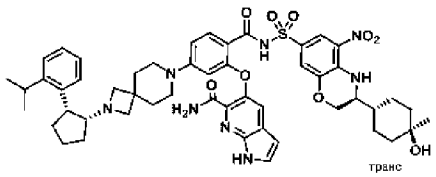
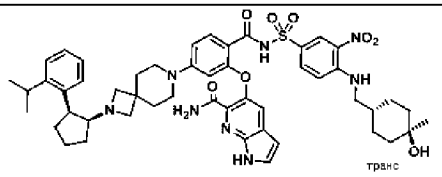
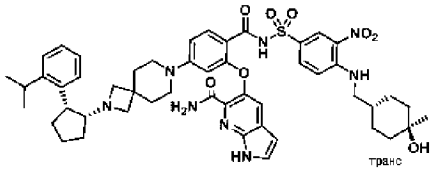
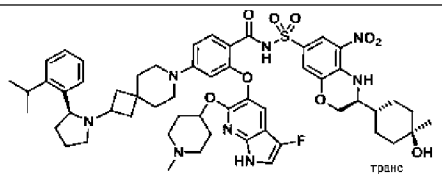
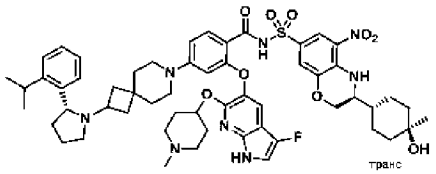
Пример	Структура	Название	Данные
D-263	 транс или  транс	2-((6-этокси-3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((4-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 968 $[M+1]^+$
D-264	 транс или  транс	2-((6-этокси-3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((4-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-(1-метилциклопропил)фенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 964 $[M+1]^+$
D-265	 транс или  транс	2-((3-фтор-6-винил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((4-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 934 $[M+1]^+$
D-266	 транс или  транс	2-((6-этинил-3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((4-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 932 $[M+1]^+$

Пример	Структура	Название	Данные
D-267	 или 	2-((6-циклопропил-3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((4-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 948 $[M+1]^+$
D-268	 или 	2-((3-фтор-6-изопропокси-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-((4-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 966 $[M+1]^+$
D-269	 или 	4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-циклопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-этокси-3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 978 $[M+1]^+$
D-270	 или 	4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-(*трет*-бутил)фенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-этокси-3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1r,4S)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 994 $[M+1]^+$

Пример	Структура	Название	Данные
D-271	 или 	4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-(1,1-дифторэтил)фенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-этокси-3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1002 $[M+1]^+$
D-272	 или 	2-((6-этокси-3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 996 $[M+1]^+$
D-273	 или 	2-((6-этокси-3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-(1-метилциклопропил)фенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 992 $[M+1]^+$
D-274	 или 	2-((3-фтор-6-винил-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 962 $[M+1]^+$

Пример	Структура	Название	Данные
D-275	 транс или  транс	2-((6-этинил-3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 960 $[M+1]^+$
D-276	 транс или  транс	2-((6-циклопропил-3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 976 $[M+1]^+$
D-277	 транс или  транс	2-((3-фтор-6-изопропокси-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 994 $[M+1]^+$
D-278	 транс или  транс	2-((3-фтор-6-винил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 962 $[M+1]^+$

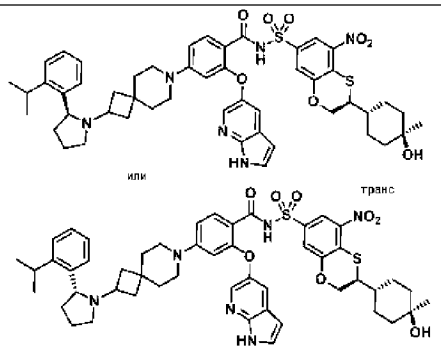
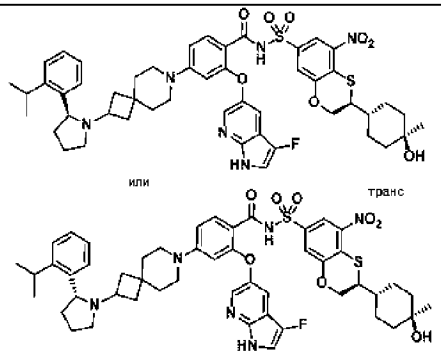
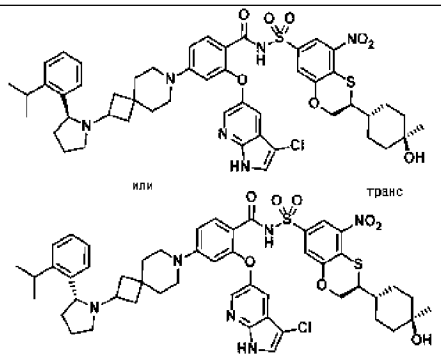
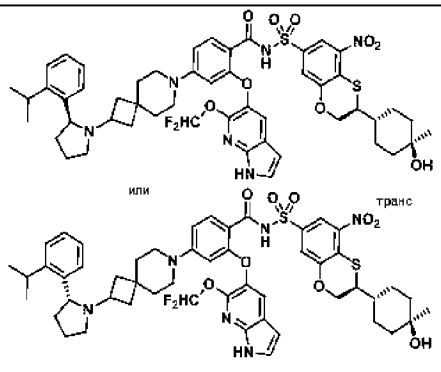
Пример	Структура	Название	Данные
D-279	 или 	2-((6-этинил-3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 960 $[M+1]^+$
D-280	 или 	2-((6-циклопропил-3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 976 $[M+1]^+$
D-281	 или 	2-((3-фтор-6-изопропокси-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 994 $[M+1]^+$
D-282	 или 	4-(2-((R или S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-((6-этокси-3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 978 $[M+1]^+$

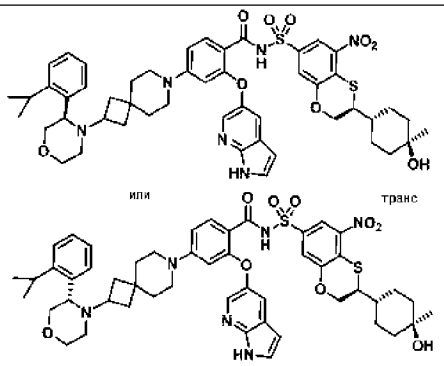
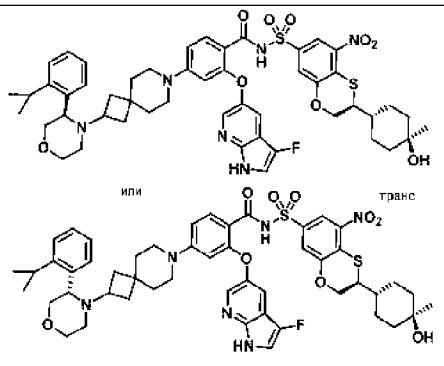
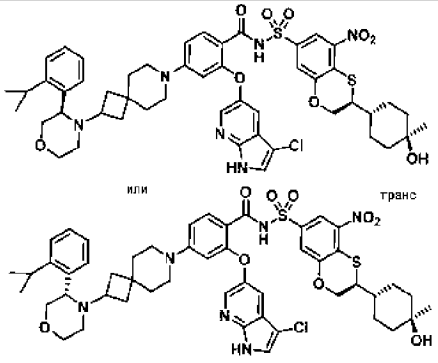
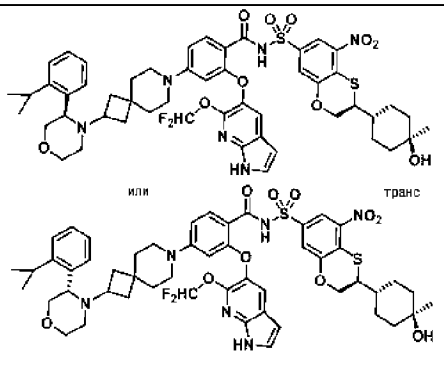
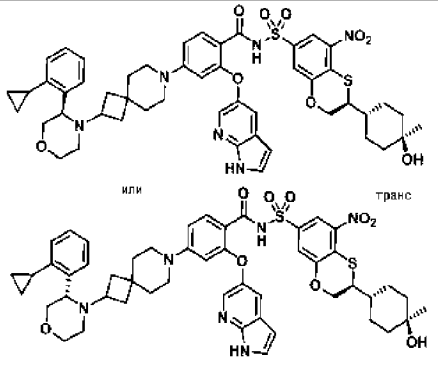
Пример	Структура	Название	Данные
D-283	 транс или  транс	5-(2-((((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)карбамоил)-5-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксамид	MS-ESI (m/z): 961 $[M+1]^+$
D-284	 транс или  транс	5-(2-((((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)карбамоил)-5-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксамид	MS-ESI (m/z): 961 $[M+1]^+$
D-285	 транс или  транс	5-(2-(((4-((((1*r*,4*r*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)амино)-3-нитрофенил)сульфонил)карбамоил)-5-(2-((1*S*,2*S* или 1*R*,2*R*)-2-(2-изопропилфенил)циклопентил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксамид	MS-ESI (m/z): 933 $[M+1]^+$
D-286	 транс или  транс	2-((3-фтор-6-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1049 $[M+1]^+$

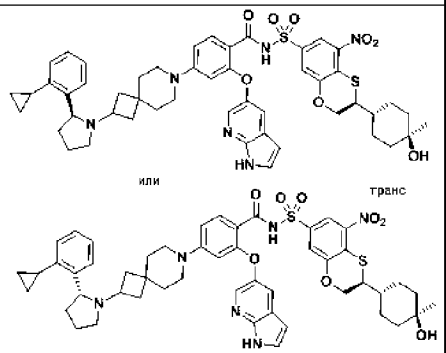
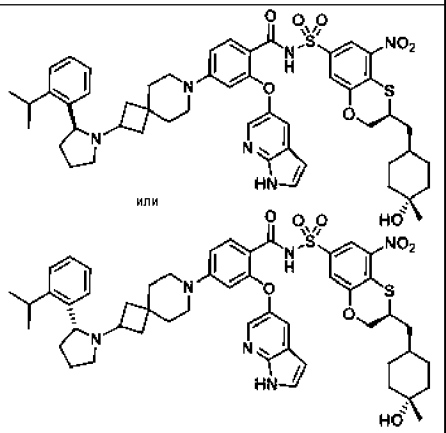
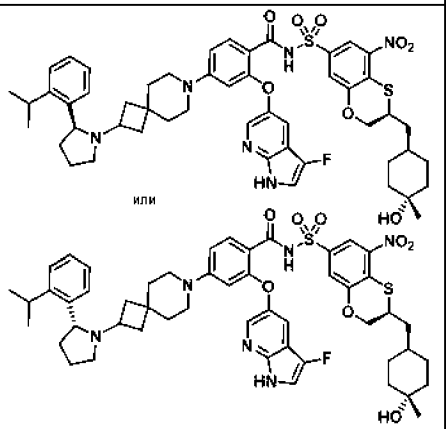
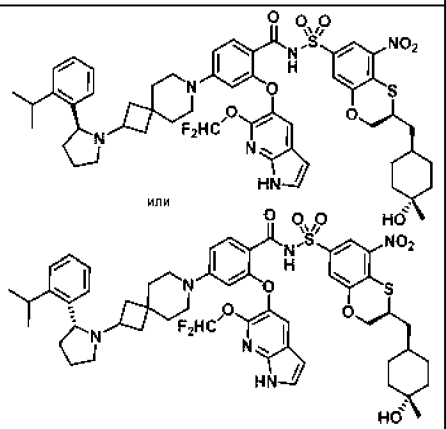
[385] Примеры E-1 ~ E-54, перечисленные в Таблице 6, получали с использованием соответствующих промежуточных соединений, которые могут легко быть

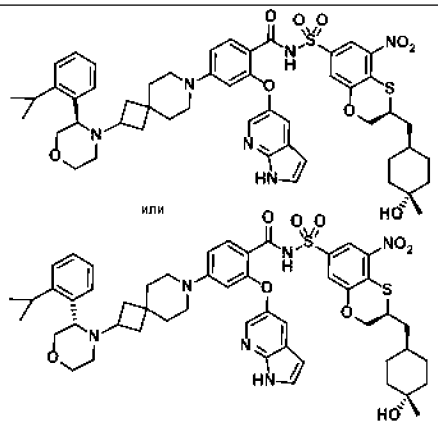
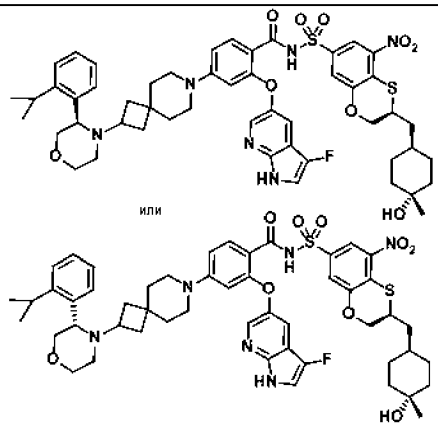
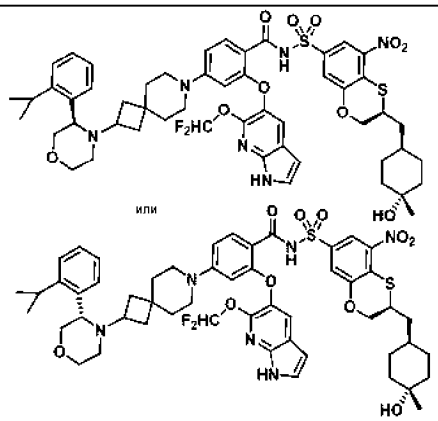
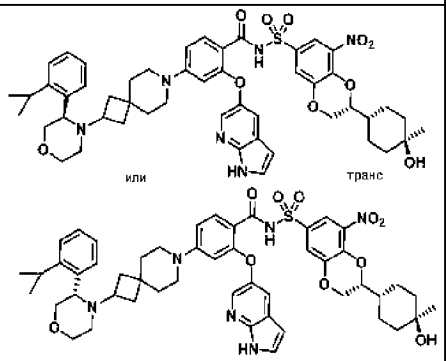
синтезированы способами, известными из литературы или могут быть получены целым рядом способом, известных специалистам в данной области техники. Структуры и названия Примеров E-1 ~ E-54 представлены в Таблице 6.

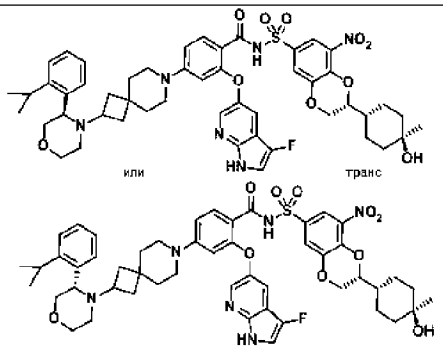
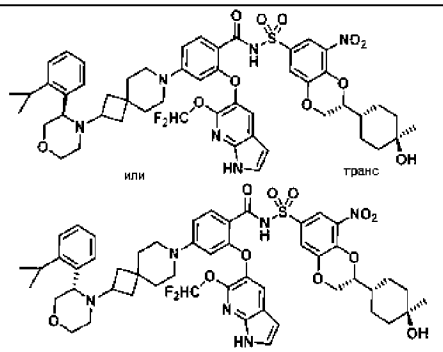
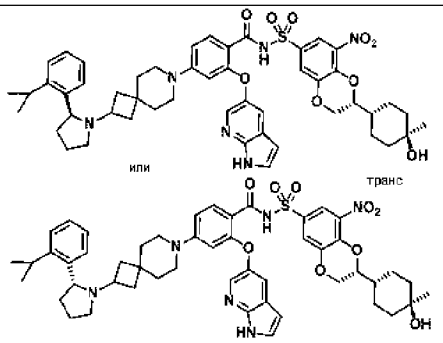
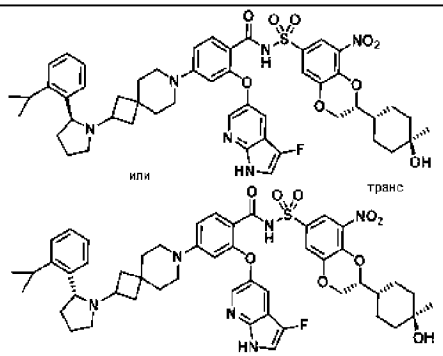
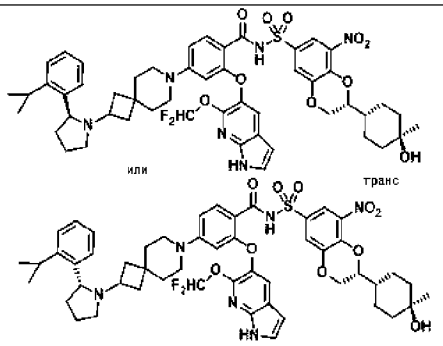
Таблица 6

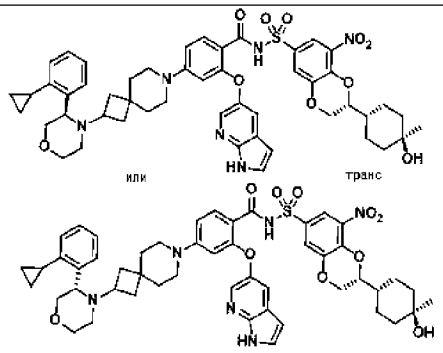
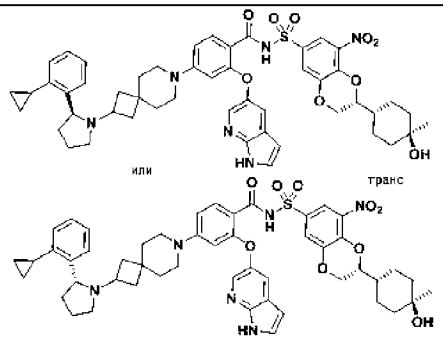
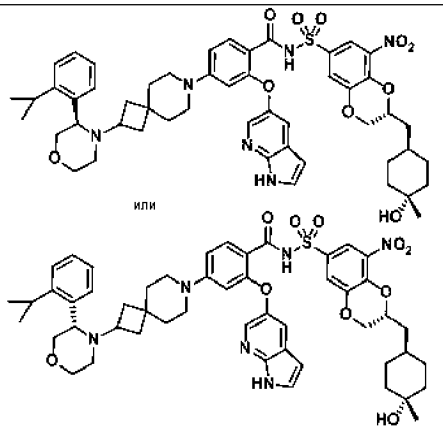
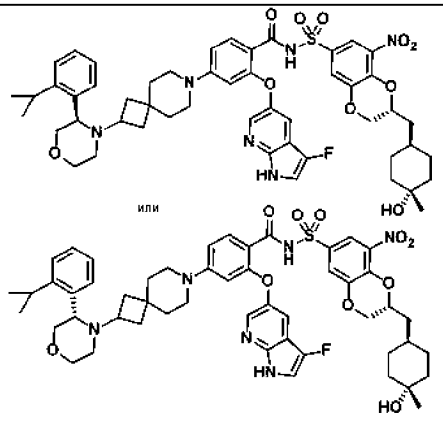
Пример	Структура	Название	Данные
E-1		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксатиин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 935 $[M+1]^+$
E-2		2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксатиин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 953 $[M+1]^+$
E-3		2-((3-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксатиин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 969 $[M+1]^+$
E-4		2-((6-(дифторметокси)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксатиин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1001 $[M+1]^+$

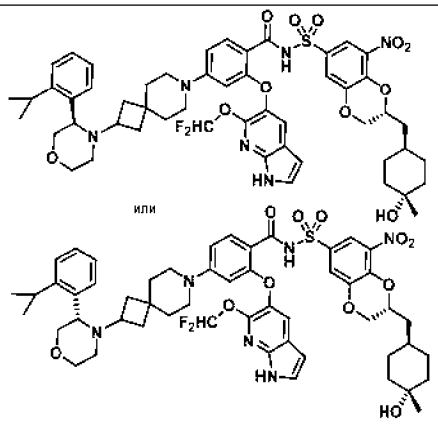
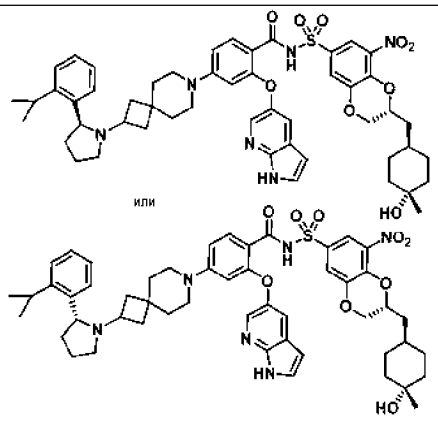
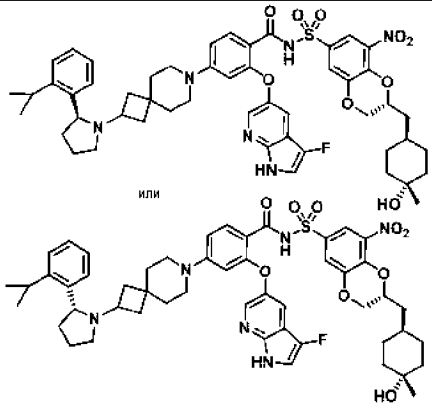
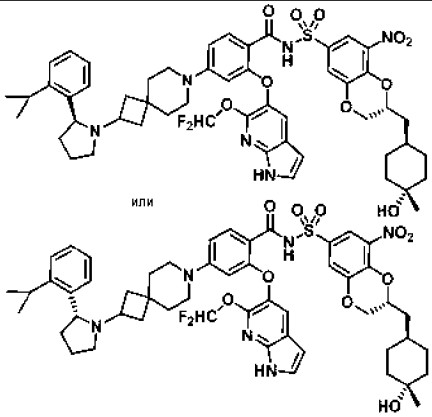
Пример	Структура	Название	Данные
E-5		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксатиин-7-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 951 $[M+1]^+$
E-6		2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксатиин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 969 $[M+1]^+$
E-7		2-((3-хлор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксатиин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 985 $[M+1]^+$
E-8		2-((6-(дифторметокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксатиин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1017 $[M+1]^+$
E-9		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-3-(2-циклопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксатиин-7-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 949 $[M+1]^+$

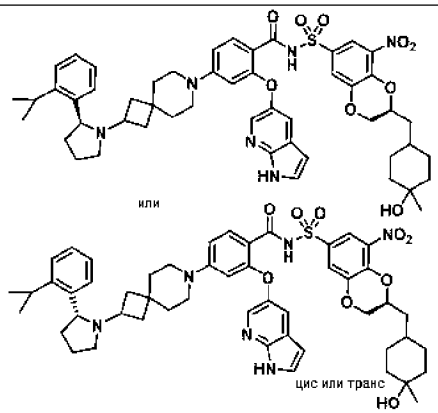
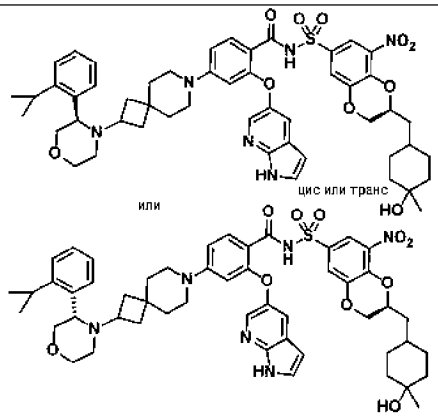
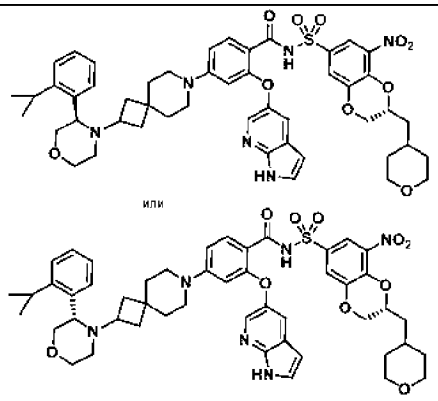
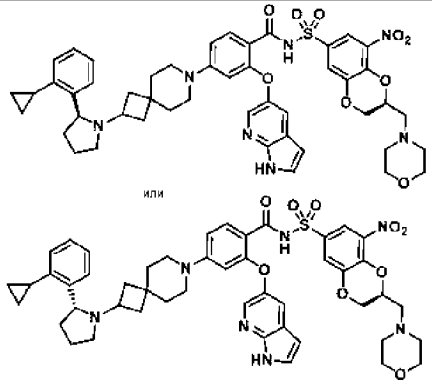
Пример	Структура	Название	Данные
E-10		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-нитро-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксатиин-7-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 933 $[M+1]^+$
E-11		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-(((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)-5-нитро-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксатиин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 949 $[M+1]^+$
E-12		2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-(((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)-5-нитро-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксатиин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 967 $[M+1]^+$
E-13		2-((6-(дифторметокси)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-(((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)-5-нитро-2,3-дигидробензо[b][1,4]оксатиин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1015 $[M+1]^+$

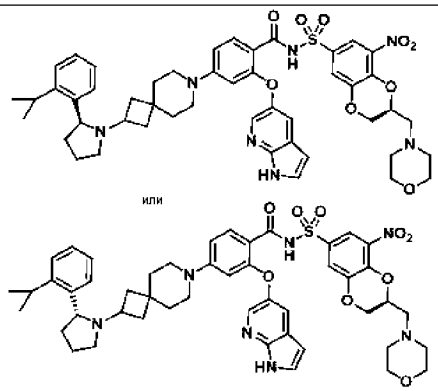
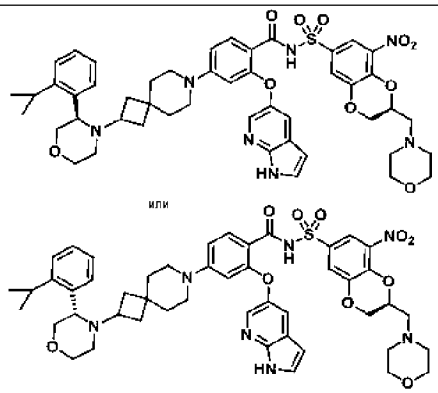
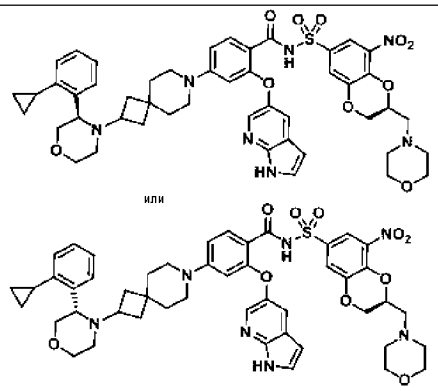
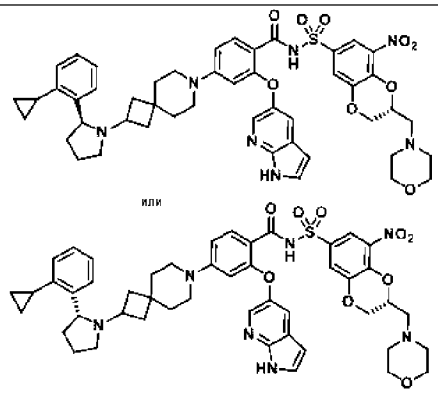
Пример	Структура	Название	Данные
E-14		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)-5-нитро-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксатиин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 965 $[M+1]^+$
E-15		2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-(((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)-5-нитро-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксатиин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 983 $[M+1]^+$
E-16		2-((6-(дифторметокси)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-3-(((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)-5-нитро-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксатиин-7-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1031 $[M+1]^+$
E-17		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*R*)-2-((1*r*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-8-нитро-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 935 $[M+1]^+$

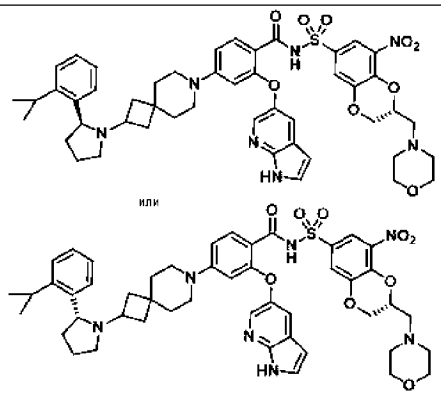
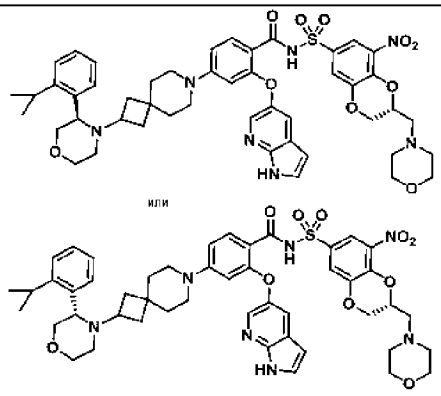
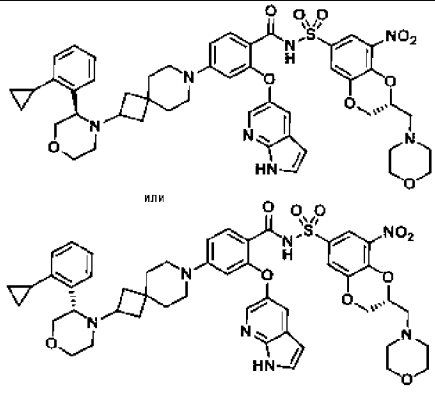
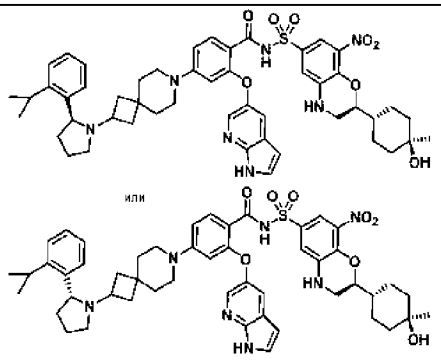
Пример	Структура	Название	Данные
E-18		2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*R*)-2-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-8-нитро-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 953 $[M+1]^+$
E-19		2-((6-(дифторметокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*R*)-2-((1*r*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-8-нитро-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1001 $[M+1]^+$
E-20		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*R*)-2-((1*r*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-8-нитро-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 919 $[M+1]^+$
E-21		2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*R*)-2-((1*r*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-8-нитро-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 937 $[M+1]^+$
E-22		2-((6-(дифторметокси)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*R*)-2-((1*r*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-8-нитро-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 985 $[M+1]^+$

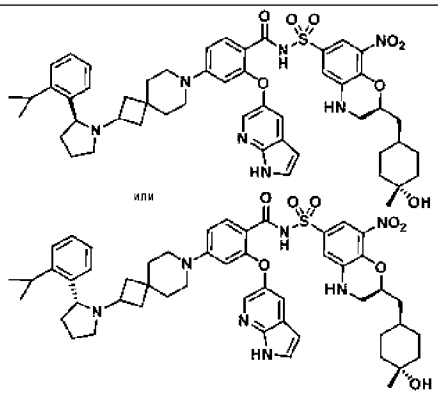
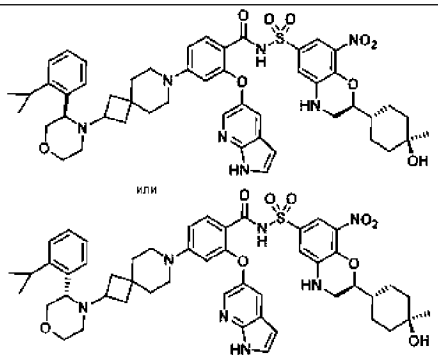
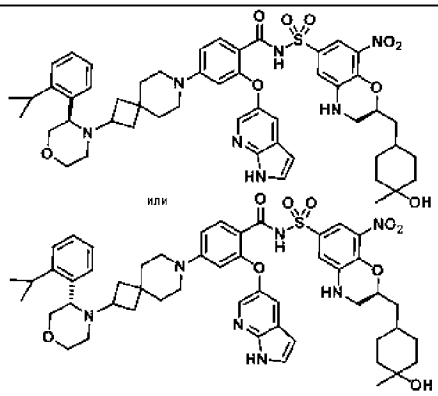
Пример	Структура	Название	Данные
E-23		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-3-(2-циклопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((*R*)-2-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-8-нитро-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 933 $[M+1]^+$
E-24		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((*R*)-2-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-8-нитро-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 917 $[M+1]^+$
E-25		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*R*)-2-(((1*r*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)-8-нитро-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 949 $[M+1]^+$
E-26		2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*R*)-2-(((1*r*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)-8-нитро-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 967 $[M+1]^+$

Пример	Структура	Название	Данные
E-27		2-((6-(дифторметокси)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*R*)-2-(((1*r*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)-8-нитро-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 1015 $[M+1]^+$
E-28		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*R*)-2-(((1*r*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)-8-нитро-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 933 $[M+1]^+$
E-29		2-((3-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*R*)-2-(((1*r*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)-8-нитро-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 951 $[M+1]^+$
E-30		2-((6-(дифторметокси)-1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*R*)-2-(((1*r*,4*R*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)-8-нитро-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 949 $[M+1]^+$

Пример	Структура	Название	Данные
E-31		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-2-((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)-8-нитро-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 933 $[M+1]^+$
E-32		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-2-((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)-8-нитро-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 949 $[M+1]^+$
E-33		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((*R*)-8-нитро-2-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 921 $[M+1]^+$
E-34		2-((1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((*S*)-2-(морфолинометил)-8-нитро-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 904 $[M+1]^+$

Пример	Структура	Название	Данные
E-35		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((*S*)-2-(морфолинометил)-8-нитро-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 906 $[M+1]^+$
E-36		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((*S*)-2-(морфолинометил)-8-нитро-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 922 $[M+1]^+$
E-37		2-((1*H*-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-3-(2-циклопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((*S*)-2-(морфолинометил)-8-нитро-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 920 $[M+1]^+$
E-38		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-циклопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((*R*)-2-(морфолинометил)-8-нитро-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 904 $[M+1]^+$

Пример	Структура	Название	Данные
E-39		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((*R*)-2-(морфолинометил)-8-нитро-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 906 $[M+1]^+$
E-40		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((*R*)-2-(морфолинометил)-8-нитро-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 922 $[M+1]^+$
E-41		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-4-(2-((R или S)-3-(2-циклопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-*N*-(((*R*)-2-(морфолинометил)-8-нитро-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)сульфонил)бензамид	MS-ESI (m/z): 920 $[M+1]^+$
E-42		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-2-((1*r*,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-8-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 918 $[M+1]^+$

Пример	Структура	Название	Данные
E-43		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-2-(((1r,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)-8-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-2-(2-изопропилфенил)пирролидин-1-ил)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 932 $[M+1]^+$
E-44		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-2-((1r,4*S*)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-8-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 934 $[M+1]^+$
E-45		2-((1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)окси)-*N*-(((*S*)-2-((4-гидрокси-4-метилциклогексил)метил)-8-нитро-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-6-ил)сульфонил)-4-(2-((R или S)-3-(2-изопропилфенил)морфолино)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)бензамид	MS-ESI (m/z): 948 $[M+1]^+$

Методы анализа пролиферации клеток

[386] Набор для тестирования MTS приобретали у Promega. Среду RPMI-1640, фетальную бычью сыворотку и пенициллин-стрептомицин приобретали в Gibco. Диметилсульфоксид (DMSO) приобрели в Sigma.

[387] Для исследования, способно ли соединение ингибировать активность Bcl-2 в клетках, был разработан основанный на механизме метод анализа с использованием клеток RS4;11 (ATCC® CRL-1873™). В этом методе анализа ингибирование Bcl-2 определяли по ингибированию пролиферации клеток RS4;11. Клетки RS4;11 выращивали в культуральных флаконах до 40-80% слияния в RPMI-1640 с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки. Клетки собирали и помещали в 96-луночные планшеты с оптимизированной плотностью клеток (30000 клеток на лунку). Планшеты инкубировали в течение ночи при 37°C и 5% CO_2 для адгезии. Соединения добавляли в планшеты, и

конечные концентрации соединения составляли 10000, 3333, 1111, 270, 124, 41, 14, 4,6 и 1,5 нМ. Планшеты, покрытые RS4;11 клетками, помещали в условия 37°C и 5% CO_2 на 72 часа. В каждую лунку добавляли раствор смеси из 20 мкл MTS и 100 мкл среды, и инкубировали планшеты строго в течение 2 часов. Реакцию останавливали посредством добавления 25 мкл 10% SDS на лунку. Измеряли оптическую плотность при 490 нм и 650 нм (референсная длина волны). Значения IC_{50} рассчитывали с использованием GraphPad Prism 5.0.

[388] Выбранные соединения, полученные согласно приведенному выше описанию, подвергали анализу в соответствии с биологическими методиками, описанными в настоящем документе. Результаты представлены в Таблице 7.

Таблица 7

Пример	RS4;11 IC_{50} (нМ)	Пример	RS4;11 IC_{50} (нМ)	Пример	RS4;11 IC_{50} (нМ)
A-1a	1	A-27b	1	A-98	1
A-1b	1	A-30a	1	A-121	1
A-2b	1	A-30b	1	A-131	1
A-3b	1	A-31b	1	A-142	1
A-5a	1	A-32a	1	B-1b	1
A-5b	1	A-32b	1	B-3b	1
A-6a	1	A-34	1	B-4b	1
A-6b	1	A-36a	1	B-31a	1
A-7a	1	A-37	1	B-33	1
A-7b	1	A-39a	1	B-34	1
A-8a	1	A-40	1	B-38	1
A-9b	1	A-55a	1	B-45	1
A-10b	1	A-56a	1	B-47	1
A-13b	1	A-56b	1	B-52	1
A-17b	1	A-75	1	E-38	1
A-21b	1	A-97a	1	E-39	1
A-23b	1	A-97b	1	E-40	1
A-27a	1	/	/	/	/

[389] Набор для тестирования MTS приобретали у Promega (Madison, WI, USA). Среду RPMI-1640, фетальную бычью сыворотку и пенициллин-стрептомицин приобретали у BI (Biological Industries, Beit Haemek, Israel). Диметилсульфоксид (DMSO)

приобретали у Sigma (St. Louis., MO, USA). Клетки DoHH2 (DSMZ кат. № ACC47) выращивали в RPMI-1640 с добавлением пенициллина-стрептомицина и 10% FBS.

[390] Для исследования, способно ли соединение ингибировать активность Bcl-2 в клетках, был разработан основанный на механизме метод анализа с использованием клеток линии DoHH2. В этом методе анализа ингибирование Bcl-2 определяли по ингибированию пролиферации клеток DoHH2. Клетки помещали в 96-луночные планшеты с оптимизированной плотностью клеток, составляющей 5000 клеток на лунку. Планшеты инкубировали при 37°C и 5% CO_2 в течение 4 ч. Соединения последовательно разбавляли и добавляли в планшеты в конечных концентрациях, составляющих 10000, 3333.3, 1111,1, 370,4, 123,5, 41,2, 13,7, 4,6 и 1,5 нМ. Планшеты инкубировали при 37°C и 5% CO_2 в течение 120 ч. В каждую лунку добавляли 20 мкл MTS, и инкубировали планшеты при 37°C и 5% CO_2 строго в течение 2 часов. Реакцию останавливали посредством добавления 25 мкл 10% SDS на лунку. На микропланшетном ридере измеряли оптическую плотность при 490 нм. Значения IC_{50} рассчитывали с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 5.0.

[391] Выбранные соединения, полученные согласно приведенному выше описанию, подвергали анализу в соответствии с биологическими методиками, описанными в настоящем документе. Результаты представлены в Таблице 8.

Таблица 8

Пример	DoHH2 IC_{50} (нМ)	Пример	DoHH2 IC_{50} (нМ)	Пример	DoHH2 IC_{50} (нМ)
A-1b	1	A-39a	1	B-34	1
A-2b	1	A-40	1	B-35	1
A-3b	1	A-55a	1	B-36	1
A-5a	1	A-56a	1	B-38	1
A-5b	1	A-56b	1	B-40	1
A-6b	1	A-57	1	B-45	1
A-7a	1	A-62	1	B-46	1
A-7b	1	A-75	1	B-47	1
A-10b	1	A-97a	1	B-48	1
A-13b	1	A-97b	1	B-51	1
A-17b	1	A-121	1	B-52	1
A-21b	1	A-128	1	D-23	1
A-23b	1	A-129	1	D-24	1

Пример	DoHH2 IC_{50} (нМ)	Пример	DoHH2 IC_{50} (нМ)	Пример	DoHH2 IC_{50} (нМ)
A-27b	1	A-131	1	E-34	1
A-30b	1	A-136	1	E-35	1
A-31b	1	A-142	1	E-36	1
A-32a	1	B-1b	1	E-37	1
A-32b	1	B-3b	1	E-38	1
A-34	1	B-4b	1	E-39	1
A-37	1	B-31a	1	E-40	1
/	/	B-33	1	E-41	1

[392] Набор для тестирования MTS приобретали у Promega (Madison, WI, USA). Среду RPMI-1640, фетальную бычью сыворотку и пенициллин-стрептомицин приобретали у BI (Biological Industries, Beit Haemek, Israel). Диметилсульфоксид (DMSO) приобретали у Sigma (St. Louis., MO, USA). Клетки Toledo (ATCC кат. № CRL-2631) выращивали в RPMI-1640 с добавлением пенициллина-стрептомицина и 10% FBS.

[393] Для исследования, способно ли соединение ингибировать активность Bcl-2 в клетках, был разработан основанный на механизме метод анализа с использованием клеток линии Toledo. В этом методе анализа ингибирование Bcl-2 определяли по ингибированию пролиферации клеток Toledo. Клетки помещали в 96-луночные планшеты с оптимизированной плотностью клеток, составляющей 30000 клеток на лунку. Планшеты инкубировали при 37°C и 5% CO_2 в течение 4 ч. Соединения последовательно разбавляли и добавляли в планшеты в конечных концентрациях, составляющих 10000, 3333.3, 1111,1, 370,4, 123,5, 41,2, 13,7, 4,6 и 1,5 нМ. Планшеты инкубировали при 37°C и 5% CO_2 в течение 72 ч. В каждую лунку добавляли 20 мкл MTS, и инкубировали планшеты при 37°C и 5% CO_2 строго в течение 2 часов. Реакцию останавливали посредством добавления 25 мкл 10% SDS на лунку. На микропланшетном ридере измеряли оптическую плотность при 490 нм. Значения IC_{50} рассчитывали с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 5.0.

[394] Выбранные соединения, полученные согласно приведенному выше описанию, подвергали анализу в соответствии с биологическими методиками, описанными в настоящем документе. Результаты представлены в Таблице 9.

Таблица 9

Пример	Toledo IC_{50} (нМ)	Пример	Toledo IC_{50} (нМ)	Пример	Toledo IC_{50} (нМ)	Пример	Toledo IC_{50} (нМ)
A-3b	1	D-3	1	D-70	1	D-144	1
A-5b	1	D-7	1	D-71	1	D-183	1
A-7a	1	D-10	1	D-72	1	D-191	1
A-7b	1	D-11	1	D-73	1	D-201	1
A-27b	1	D-17	1	D-74	1	D-202	1
A-30b	1	D-18	1	D-75a	1	D-213	1
A-31b	2	D-19	9	D-75b	1	D-214	1
A-34	7	D-21	1	D-76	1	D-215	1
A-37	1	D-28	1	D-77	1	D-216	1
A-39a	1	D-28a	1	D-78	1	D-218	1
A-40	1	D-28b	1	D-79	1	D-220	1
A-55a	5	D-34a	1	D-80	1	D-221	1
A-56a	1	D-34b	1	D-81	1	D-223	1
A-56b	1	D-39	1	D-82	1	D-225	1
A-57	2	D-40	1	D-83	1	D-226	1
A-62	1	D-41	1	D-84	1	D-229	1
A-97b	6	D-42	1	D-85	1	D-232	1
A-121	1	D-43	1	D-90	1	D-234	1
A-125	2	D-44	1	D-91	1	D-236	1
A-126	1	D-45	1	D-92	1	D-240	1
A-128	1	D-46	1	D-95	1	D-244	1
A-129	1	D-47	1	D-96	1	D-247	1
A-136	1	D-48	1	D-97	1	D-248	1
A-142	9	D-49a	1	D-98	1	D-250	1
A-145	1	D-49b	1	D-101	1	D-251	1
A-149	1	D-50a	1	D-102	1	D-252	1
A-150	1	D-50b	1	D-103	1	D-253	1
A-151	1	D-55	1	D-106	1	D-254	1
A-152	1	D-56	1	D-108	1	D-257	1
A-153	1	D-57	1	D-109	1	D-258	1
A-154	1	D-58	1	D-110	1	D-286	1

Пример	Toledo IC_{50} (нМ)	Пример	Toledo IC_{50} (нМ)	Пример	Toledo IC_{50} (нМ)	Пример	Toledo IC_{50} (нМ)
A-156	1	D-59	1	D-113	1	D-287	1
A-158	1	D-60	1	D-115	1	E-2	1
A-159	1	D-61	1	D-116	1	E-6	1
A-160	1	D-63	1	D-117	1	E-35	7
A-161	1	D-64	1	D-123	1	E-38	1
A-162	1	D-65	1	D-130	1	E-39	1
C-1	1	D-66	1	D-131	1	E-40	1
C-2	1	D-67	1	D-134	1	E-41	1
D-1	1	D-68	1	D-135	1	/	/
D-2	1	D-69	1	D-140	1	/	/

[395] Набор для тестирования MTS приобретали у Promega (Madison, WI, USA). Среду RPMI-1640, фетальную бычью сыворотку и пенициллин-стрептомицин приобретали у BI (Biological Industries, Beit Haemek, Israel). Пуромицин приобретали у Beyotime (Shanghai, China). Диметилсульфоксид (DMSO) приобретали у Sigma (St. Louis., MO, USA). Клетки RS4;11-BCL-2 G101V и RS4;11-BCL-2 F104L выращивали в RPMI-1640 с добавлением 1 мкг/мл пуромицина, 100 ед/мл пенициллина-стрептомицина и 10% FBS.

[396] Для исследования, способно ли соединение ингибировать активность мутантные Bcl-2 в клетках, был разработан основанный на механизме метод анализа с использованием генно-инженерных линий клеток, стабильно оверэкспрессирующих мутантные Bcl-2 (RS4;11-BCL-2 G101V и RS4;11-BCL-2 F104L). В этом методе анализа ингибирование мутантных Bcl-2 определяли по ингибированию пролиферации клеток RS4;11-BCL-2 G101V и RS4;11-BCL-2 F104L. Клетки помещали в 96-луночные планшеты с оптимизированной плотностью клеток (RS4;11-BCL-2 G101V: 5000 клеток на лунку; RS4;11-BCL-2 F104L: 5000 клеток на лунку). Планшеты инкубировали при 37°C и 5% CO_2 в течение 4 ч. Соединения последовательно разбавляли до конечных концентраций, составляющих 10000, 3333.3, 1111,1, 370,4, 123,5, 41,2, 13,7, 4,6 и 1,5 нМ, и добавляли в планшеты. Планшеты инкубировали при 37°C и 5% CO_2 в течение 168 ч. В каждую лунку добавляли 20 мкл MTS, и инкубировали планшеты при 37°C и 5% CO_2 строго в течение 2 часов. Реакцию останавливали посредством добавления 25 мкл 10% SDS на лунку. На микропланшетном ридере измеряли оптическую плотность при 490 нм. Значения IC_{50} рассчитывали с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 5.0.

[397] Выбранные соединения, полученные согласно приведенному выше описанию, подвергали анализу в соответствии с биологическими методиками, описанными в настоящем документе. Результаты представлены в Таблице 10 и Таблице 11.

Таблица 10

Пример	RS4;11 BCL2-G101V	Пример	RS4;11 BCL2-G101V	Пример	RS4;11 BCL2-G101V
A-149	1	D-64	1	D-123	1
A-150	6	D-65	1	D-130	1
A-151	3	D-71	13	D-131	1
A-152	40	D-72	17	D-134	1
A-153	25	D-75a	4	D-135	1
A-154	57	D-75b	16	D-201	1
A-155	13	D-80	8	D-202	2
A-161	2	D-82	19	D-214	1
D-7	1	D-85	28	D-216	1
D-17	1	D-90	5	D-223	1
D-18	14	D-92	1	D-226	13
D-28	13	D-95	3	D-229	1
D-28a	1	D-96	4	D-233	14
D-34a	18	D-97	12	D-241	4
D-34b	7	D-98	1	D-243	10
D-55	14	D-101	19	D-250	1
D-59	15	D-102	16	D-251	6
D-60	1	D-103	1	D-286	1
D-61	1	D-106	14	/	/
D-63	1	D-113	19	/	/

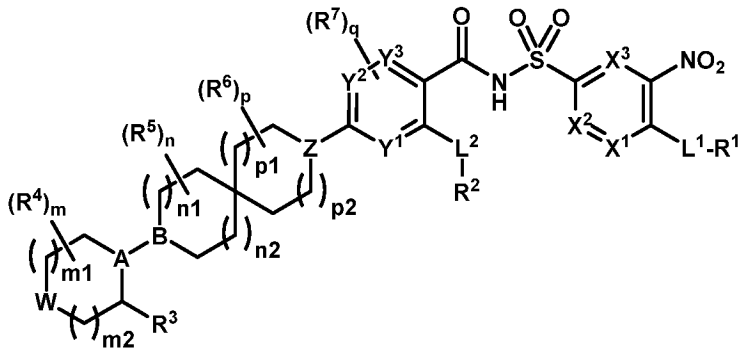
Таблица 11

Пример	RS4;11 BCL2-F104L	Пример	RS4;11 BCL2-F104L	Пример	RS4;11 BCL2-F104L
A-149	1	D-65	20	D-216	1
A-150	1	D-71	12	D-223	1
A-151	1	D-83	8	D-229	1

Пример	RS4;11 BCL2-F104L	Пример	RS4;11 BCL2-F104L	Пример	RS4;11 BCL2-F104L
A-152	9	D-85	5	D-233	4
A-153	6	D-90	1	D-234	8
A-154	19	D-95	8	D-235	10
A-155	1	D-96	1	D-239	5
A-155a	27	D-102	1	D-240	10
A-156	16	D-103	1	D-241	1
A-157	23	D-109	8	D-241a	11
A-158	8	D-110	15	D-243	1
D-7	14	D-113	1	D-243a	13
D-10	34	D-116	1	D-243b	20
D-17	22	D-117	1	D-244	1
D-18	33	D-123	11	D-245	15
D-34b	1	D-130	1	D-250	1
D-55	19	D-131	1	D-251	1
D-60	1	D-134	1	D-252	1
D-61	11	D-135	1	D-286	1
D-64	25	D-214	1	/	/

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X^1 выбран из N и CR^8;

X^2 выбран из N и CR^9;

X^3 выбран из N и CR^{10};

Y^1, Y^2 и Y^3 независимо выбраны из N и CH;

A и B независимо выбраны из N и CH;

W выбран из $-CR^{11}-$, $-NR^{12}-$, -O-, $-S(O)_r-$ и $-S(O)(=NR^{12})-$;

Z выбран из N и CH;

L^1 и L^2 независимо выбраны из связи, $-(CR^{C0}R^{D0})_u-$, $-(CR^{C0}R^{D0})_uO(CR^{C0}R^{D0})_t-$, $-(CR^{C0}R^{D0})_uNR^{A0}(CR^{C0}R^{D0})_t-$ и $-(CR^{C0}R^{D0})_uS(O)_r(CR^{C0}R^{D0})_t-$;

R^1 выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A1}R^{B1}$, $-OR^{A1}$, $-C(O)R^{A1}$, $-C(=NR^{E1})R^{A1}$, $-C(=N-OR^{B1})R^{A1}$, $-C(O)OR^{A1}$, $-OC(O)R^{A1}$, $-C(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}C(O)R^{B1}$, $-C(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}C(=NR^{E1})R^{B1}$, $-OC(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}C(O)OR^{B1}$, $-NR^{A1}C(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}C(S)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}C(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}$, $-S(O)_rR^{A1}$, $-S(O)(=NR^{E1})R^{B1}$, $-N=S(O)R^{A1}R^{B1}$, $-S(O)_2OR^{A1}$, $-OS(O)_2R^{A1}$, $-NR^{A1}S(O)_rR^{B1}$, $-NR^{A1}S(O)(=NR^{E1})R^{B1}$, $-S(O)_rNR^{A1}R^{B1}$, $-S(O)(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}S(O)_2NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}S(O)(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}$, $-P(O)R^{A1}R^{B1}$ и $-P(O)(OR^{A1})(OR^{B1})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

R^2 и R^3 независимо выбраны из арила, гетероарила и гетероциклила, где каждый арил, гетероарил и гетероциклил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

каждый R^4 независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A4}R^{B4}$, $-OR^{A4}$, $-C(O)R^{A4}$, $-C(=NR^{E4})R^{A4}$, $-C(=N\text{-}OR^{B4})R^{A4}$, $-C(O)OR^{A4}$, $-OC(O)R^{A4}$, $-C(O)NR^{A4}R^{B4}$, $-NR^{A4}C(O)R^{B4}$, $-C(=NR^{E4})NR^{A4}R^{B4}$, $-NR^{A4}C(=NR^{E4})R^{B4}$, $-OC(O)NR^{A4}R^{B4}$, $-NR^{A4}C(O)OR^{B4}$, $-NR^{A4}C(O)NR^{A4}R^{B4}$, $-NR^{A4}C(S)NR^{A4}R^{B4}$, $-NR^{A4}C(=NR^{E4})NR^{A4}R^{B4}$, $-S(O)_rR^{A4}$, $-S(O)(=NR^{E4})R^{B4}$, $-N=S(O)R^{A4}R^{B4}$, $-S(O)_2OR^{A4}$, $-OS(O)_2R^{A4}$, $-NR^{A4}S(O)_rR^{B4}$, $-NR^{A4}S(O)(=NR^{E4})R^{B4}$, $-S(O)_rNR^{A4}R^{B4}$, $-S(O)(=NR^{E4})NR^{A4}R^{B4}$, $-NR^{A4}S(O)_2NR^{A4}R^{B4}$, $-NR^{A4}S(O)(=NR^{E4})NR^{A4}R^{B4}$, $-P(O)R^{A4}R^{B4}$ и $-P(O)(OR^{A4})(OR^{B4})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

или любые два из R^4 или «R^4 и R^{11}» или «R^4 и R^{12}» вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют C_{3-10} циклоалкил или гетероциклическое кольцо из 4-12 атомов, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X;

каждый R^5 независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A5}R^{B5}$, $-OR^{A5}$, $-C(O)R^{A5}$, $-C(=NR^{E5})R^{A5}$, $-C(=N\text{-}OR^{B5})R^{A5}$, $-C(O)OR^{A5}$, $-OC(O)R^{A5}$, $-C(O)NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}C(O)R^{B5}$, $-C(=NR^{E5})NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}C(=NR^{E5})R^{B5}$, $-OC(O)NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}C(O)OR^{B5}$, $-NR^{A5}C(O)NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}C(S)NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}C(=NR^{E5})NR^{A5}R^{B5}$, $-S(O)_rR^{A5}$, $-S(O)(=NR^{E5})R^{B5}$, $-N=S(O)R^{A5}R^{B5}$, $-S(O)_2OR^{A5}$, $-OS(O)_2R^{A5}$, $-NR^{A5}S(O)_rR^{B5}$, $-NR^{A5}S(O)(=NR^{E5})R^{B5}$, $-S(O)_rNR^{A5}R^{B5}$, $-S(O)(=NR^{E5})NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}S(O)_2NR^{A5}R^{B5}$, $-NR^{A5}S(O)(=NR^{E5})NR^{A5}R^{B5}$, $-P(O)R^{A5}R^{B5}$ и $-P(O)(OR^{A5})(OR^{B5})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

или любые два из R^5 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, формируют C_{3-10} циклоалкил или гетероциклическое кольцо из 4-12 атомов, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X;

каждый R^6 независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила,

CN, NO_2, $-NR^{A6}R^{B6}$, $-OR^{A6}$, $-C(O)R^{A6}$, $-C(=NR^{E6})R^{A6}$, $-C(=N\text{-}OR^{B6})R^{A6}$, $-C(O)OR^{A6}$, $-OC(O)R^{A6}$, $-C(O)NR^{A6}R^{B6}$, $-NR^{A6}C(O)R^{B6}$, $-C(=NR^{E6})NR^{A6}R^{B6}$, $-NR^{A6}C(=NR^{E6})R^{B6}$, $-OC(O)NR^{A6}R^{B6}$, $-NR^{A6}C(O)OR^{B6}$, $-NR^{A6}C(O)NR^{A6}R^{B6}$, $-NR^{A6}C(S)NR^{A6}R^{B6}$, $-NR^{A6}C(=NR^{E6})NR^{A6}R^{B6}$, $-S(O)_rR^{A6}$, $-S(O)(=NR^{E6})R^{B6}$, $-N=S(O)R^{A6}R^{B6}$, $-S(O)_2OR^{A6}$, $-OS(O)_2R^{A6}$, $-NR^{A6}S(O)_rR^{B6}$, $-NR^{A6}S(O)(=NR^{E6})R^{B6}$, $-S(O)_rNR^{A6}R^{B6}$, $-S(O)(=NR^{E6})NR^{A6}R^{B6}$, $-NR^{A6}S(O)_2NR^{A6}R^{B6}$, $-NR^{A6}S(O)(=NR^{E6})NR^{A6}R^{B6}$, $-P(O)R^{A6}R^{B6}$ и $-P(O)(OR^{A6})(OR^{B6})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

или любые два из R^6 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, формируют $C_{3\text{-}10}$ циклоалкил или гетероциклическое кольцо из 4-12 атомов, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X;

каждый R^7 независимо выбран из водорода, галогена, $C_{1\text{-}10}$ алкила, $C_{2\text{-}10}$ алкенила, $C_{2\text{-}10}$ алкинила, $C_{3\text{-}10}$ циклоалкила, $C_{3\text{-}10}$ циклоалкил-$C_{1\text{-}4}$ алкила, гетероциклила, гетероциклил-$C_{1\text{-}4}$ алкила, арила, арил-$C_{1\text{-}4}$ алкила, гетероарила, гетероарил-$C_{1\text{-}4}$ алкила, CN, NO_2, $-NR^{A7}R^{B7}$, $-OR^{A7}$, $-C(O)R^{A7}$, $-C(=NR^{E7})R^{A7}$, $-C(=N\text{-}OR^{B7})R^{A7}$, $-C(O)OR^{A7}$, $-OC(O)R^{A7}$, $-C(O)NR^{A7}R^{B7}$, $-NR^{A7}C(O)R^{B7}$, $-C(=NR^{E7})NR^{A7}R^{B7}$, $-NR^{A7}C(=NR^{E7})R^{B7}$, $-OC(O)NR^{A7}R^{B7}$, $-NR^{A7}C(O)OR^{B7}$, $-NR^{A7}C(O)NR^{A7}R^{B7}$, $-NR^{A7}C(S)NR^{A7}R^{B7}$, $-NR^{A7}C(=NR^{E7})NR^{A7}R^{B7}$, $-S(O)_rR^{A7}$, $-S(O)(=NR^{E7})R^{B7}$, $-N=S(O)R^{A7}R^{B7}$, $-S(O)_2OR^{A7}$, $-OS(O)_2R^{A7}$, $-NR^{A7}S(O)_rR^{B7}$, $-NR^{A7}S(O)(=NR^{E7})R^{B7}$, $-S(O)_rNR^{A7}R^{B7}$, $-S(O)(=NR^{E7})NR^{A7}R^{B7}$, $-NR^{A7}S(O)_2NR^{A7}R^{B7}$, $-NR^{A7}S(O)(=NR^{E7})NR^{A7}R^{B7}$, $-P(O)R^{A7}R^{B7}$ и $-P(O)(OR^{A7})(OR^{B7})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

R^8 выбран из водорода, галогена, $C_{1\text{-}10}$ алкила, $C_{2\text{-}10}$ алкенила, $C_{2\text{-}10}$ алкинила, $C_{3\text{-}10}$ циклоалкила, $C_{3\text{-}10}$ циклоалкил-$C_{1\text{-}4}$ алкила, гетероциклила, гетероциклил-$C_{1\text{-}4}$ алкила, арила, арил-$C_{1\text{-}4}$ алкила, гетероарила, гетероарил-$C_{1\text{-}4}$ алкила, CN, NO_2, $-NR^{A8}R^{B8}$, $-OR^{A8}$, $-C(O)R^{A8}$, $-C(=NR^{E8})R^{A8}$, $-C(=N\text{-}OR^{B8})R^{A8}$, $-C(O)OR^{A8}$, $-OC(O)R^{A8}$, $-C(O)NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}C(O)R^{B8}$, $-C(=NR^{E8})NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}C(=NR^{E8})R^{B8}$, $-OC(O)NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}C(O)OR^{B8}$, $-NR^{A8}C(O)NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}C(S)NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}C(=NR^{E8})NR^{A8}R^{B8}$, $-S(O)_rR^{A8}$, $-S(O)(=NR^{E8})R^{B8}$, $-N=S(O)R^{A8}R^{B8}$, $-S(O)_2OR^{A8}$, $-OS(O)_2R^{A8}$, $-NR^{A8}S(O)_rR^{B8}$, $-NR^{A8}S(O)(=NR^{E8})R^{B8}$, $-S(O)_rNR^{A8}R^{B8}$, $-S(O)(=NR^{E8})NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}S(O)_2NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}S(O)(=NR^{E8})NR^{A8}R^{B8}$, $-P(O)R^{A8}R^{B8}$ и $-P(O)(OR^{A8})(OR^{B8})$, где каждый алкил, алкенил,

алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

или R^1 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют C_{5-10} циклоалкил или гетероциклическое кольцо из 5-12 атомов, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X;

R^9 выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A9}R^{B9}$, $-OR^{A9}$, $-C(O)R^{A9}$, $-C(=NR^{E9})R^{A9}$, $-C(=N\text{-}OR^{B9})R^{A9}$, $-C(O)OR^{A9}$, $-OC(O)R^{A9}$, $-C(O)NR^{A9}R^{B9}$, $-NR^{A9}C(O)R^{B9}$, $-C(=NR^{E9})NR^{A9}R^{B9}$, $-NR^{A9}C(=NR^{E9})R^{B9}$, $-OC(O)NR^{A9}R^{B9}$, $-NR^{A9}C(O)OR^{B9}$, $-NR^{A9}C(O)NR^{A9}R^{B9}$, $-NR^{A9}C(S)NR^{A9}R^{B9}$, $-NR^{A9}C(=NR^{E9})NR^{A9}R^{B9}$, $-S(O)_rR^{A9}$, $-S(O)(=NR^{E9})R^{B9}$, $-N=S(O)R^{A9}R^{B9}$, $-S(O)_2OR^{A9}$, $-OS(O)_2R^{A9}$, $-NR^{A9}S(O)_rR^{B9}$, $-NR^{A9}S(O)(=NR^{E9})R^{B9}$, $-S(O)_rNR^{A9}R^{B9}$, $-S(O)(=NR^{E9})NR^{A9}R^{B9}$, $-NR^{A9}S(O)_2NR^{A9}R^{B9}$, $-NR^{A9}S(O)(=NR^{E9})NR^{A9}R^{B9}$, $-P(O)R^{A9}R^{B9}$ и $-P(O)(OR^{A9})(OR^{B9})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

R^{10} выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A10}R^{B10}$, $-OR^{A10}$, $-C(O)R^{A10}$, $-C(=NR^{E10})R^{A10}$, $-C(=N\text{-}OR^{B10})R^{A10}$, $-C(O)OR^{A10}$, $-OC(O)R^{A10}$, $-C(O)NR^{A10}R^{B10}$, $-NR^{A10}C(O)R^{B10}$, $-C(=NR^{E10})NR^{A10}R^{B10}$, $-NR^{A10}C(=NR^{E10})R^{B10}$, $-OC(O)NR^{A10}R^{B10}$, $-NR^{A10}C(O)OR^{B10}$, $-NR^{A10}C(O)NR^{A10}R^{B10}$, $-NR^{A10}C(S)NR^{A10}R^{B10}$, $-NR^{A10}C(=NR^{E10})NR^{A10}R^{B10}$, $-S(O)_rR^{A10}$, $-S(O)(=NR^{E10})R^{B10}$, $-N=S(O)R^{A10}R^{B10}$, $-S(O)_2OR^{A10}$, $-OS(O)_2R^{A10}$, $-NR^{A10}S(O)_rR^{B10}$, $-NR^{A10}S(O)(=NR^{E10})R^{B10}$, $-S(O)_rNR^{A10}R^{B10}$, $-S(O)(=NR^{E10})NR^{A10}R^{B10}$, $-NR^{A10}S(O)_2NR^{A10}R^{B10}$, $-NR^{A10}S(O)(=NR^{E10})NR^{A10}R^{B10}$, $-P(O)R^{A10}R^{B10}$ и $-P(O)(OR^{A10})(OR^{B10})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

R^{11} выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A11}R^{B11}$, $-OR^{A11}$, $-C(O)R^{A11}$, $-C(=NR^{E11})R^{A11}$, $-C(=N\text{-}OR^{B11})R^{A11}$, $-C(O)OR^{A11}$, $-OC(O)R^{A11}$, $-C(O)NR^{A11}R^{B11}$, $-NR^{A11}C(O)R^{B11}$, $-C(=NR^{E11})NR^{A11}R^{B11}$, $-NR^{A11}C(=NR^{E11})R^{B11}$, $-OC(O)NR^{A11}R^{B11}$, $-NR^{A11}C(O)OR^{B11}$, $-NR^{A11}C(O)NR^{A11}R^{B11}$, $-NR^{A11}C(S)NR^{A11}R^{B11}$, $-NR^{A11}C(=NR^{E11})NR^{A11}R^{B11}$,

$-S(O)_rR^{A11}$, $-S(O)(=NR^{E11})R^{B11}$, $-N=S(O)R^{A11}R^{B11}$, $-S(O)_2OR^{A11}$, $-OS(O)_2R^{A11}$, $-NR^{A11}S(O)_rR^{B11}$, $-NR^{A11}S(O)(=NR^{E11})R^{B11}$, $-S(O)_rNR^{A11}R^{B11}$, $-S(O)(=NR^{E11})NR^{A11}R^{B11}$, $-NR^{A11}S(O)_2NR^{A11}R^{B11}$, $-NR^{A11}S(O)(=NR^{E11})NR^{A11}R^{B11}$, $-P(O)R^{A11}R^{B11}$ и $-P(O)(OR^{A11})(OR^{B11})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

R^{12} выбран из водорода, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, $-C(O)R^{A12}$, $-C(=NR^{E12})R^{A12}$, $-C(=N\text{-}OR^{B12})R^{A12}$, $-C(O)OR^{A12}$, $-C(O)NR^{A12}R^{B12}$, $-C(=NR^{E12})NR^{A12}R^{B12}$, $-S(O)_rR^{A12}$, $-S(O)(=NR^{E12})R^{B12}$, $-S(O)_2OR^{A12}$, $-S(O)_rNR^{A12}R^{B12}$, $-S(O)(=NR^{E12})NR^{A12}R^{B12}$, $-P(O)R^{A12}R^{B12}$ и $-P(O)(OR^{A12})(OR^{B12})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

каждый R^{A0}, R^{A1}, R^{A4}, R^{A5}, R^{A6}, R^{A7}, R^{A8}, R^{A9}, R^{A10}, R^{A11}, R^{A12}, R^{B1}, R^{B4}, R^{B5}, R^{B6}, R^{B7}, R^{B8}, R^{B9}, R^{B10}, R^{B11} и R^{B12} независимо выбраны из водорода, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила и гетероарил-C_{1-4} алкила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

или «R^{A1} и R^{B1}» или «R^{A4} и R^{B4}» или «R^{A5} и R^{B5}» или «R^{A6} и R^{B6}» или «R^{A7} и R^{B7}» или «R^{A8} и R^{B8}» или «R^{A9} и R^{B9}» или «R^{A10} и R^{B10}» или «R^{A11} и R^{B11}» или «R^{A12} и R^{B12}» вместе с атомом(атомами), к которому(которым) они присоединены, формируют гетероциклическое кольцо из 4-12 атомов, содержащее 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X;

каждый R^{C0} и R^{D0} независимо выбраны из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила и гетероарил-C_{1-4} алкила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

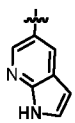
или каждые «R^{C0} и R^{D0}» вместе с атомом(атомами) углерода, к которому(которым) они присоединены, формируют 3-12-членное кольцо, содержащее 0, 1 или 2 гетероатома,

независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X;

каждый R^{E1}, R^{E4}, R^{E5}, R^{E6}, R^{E7}, R^{E8}, R^{E9}, R^{E10}, R^{E11} и R^{E12} независимо выбраны из водорода, C_{1-10} алкила, CN, NO_2, $-OR^{a1}$, $-SR^{a1}$, $-S(O)_rR^{a1}$, $-C(O)R^{a1}$, $-C(O)OR^{a1}$, $-C(O)NR^{a1}R^{b1}$ и $-S(O)_rNR^{a1}R^{b1}$, где алкил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

каждый R^X независимо выбран из водорода, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, галогена, CN, NO_2, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)R^{a1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(=NR^{e1})R^{a1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(=N\text{-}OR^{b1})R^{a1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOC(O)R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(=NR^{e1})R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOC(O)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(S)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)(=NR^{e1})R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tN=S(O)R^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_2OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOS(O)_2R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)_rR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)(=NR^{e1})R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rNR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tP(O)R^{a1}R^{b1}$ и $-(CR^{c1}R^{d1})_tP(O)(OR^{a1})(OR^{b1})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y;

где

в том случае, когда X^1 представляет собой CR^8, X^2 представляет собой CR^9, X^3 представляет собой CR^{10}, R^1 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют C_{5-10} циклоалкил или гетероциклическое кольцо из 5-12 атомов, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X, и L^1 выбран из $-(CR^{C0}R^{D0})_uNR^{A0}(CR^{C0}R^{D0})_t-$, L^2 выбран из связи, $-(CR^{C0}R^{D0})_uO(CR^{C0}R^{D0})_t-$, $-(CR^{C0}R^{D0})_uS(O)_r(CR^{C0}R^{D0})_t-$, где в том случае, когда L^2 представляет собой -O-, и R^2 представляет собой  , каждый заместитель R^X в R^2 выбран из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, галогена, CN, NO_2, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)R^{a1}$, -

$(CR^{c1}R^{d1})_tC(=NR^{e1})R^{a1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(=N\text{-}OR^{b1})R^{a1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOC(O)R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(=NR^{e1})R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOC(O)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(S)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)(=NR^{e1})R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tN=S(O)R^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_2OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOS(O)_2R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)_rR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)(=NR^{e1})R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rNR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tP(O)R^{a1}R^{b1}$ и $-(CR^{c1}R^{d1})_tP(O)(OR^{a1})(OR^{b1})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y;

в том случае, когда X^1 представляет собой CR^8, X^2 представляет собой CR^9, X^3 представляет собой CR^{10}, и R^1 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, не формируют кольцо, A представляет собой CH, W выбран из $-CR^{11}-$, и L^2 выбран из $-(CR^{C0}R^{D0})_uO(CR^{C0}R^{D0})_t-$ и $-(CR^{C0}R^{D0})_uS(O)_t(CR^{C0}R^{D0})_t-$;

каждый R^{a1} и каждый R^{b1} независимо выбраны из водорода, $C_{1\text{-}10}$ алкила, $C_{2\text{-}10}$ алкенила, $C_{2\text{-}10}$ алкинила, $C_{3\text{-}10}$ циклоалкила, $C_{3\text{-}10}$ циклоалкил-$C_{1\text{-}4}$ алкила, гетероциклила, гетероциклил-$C_{1\text{-}4}$ алкила, арила, арил-$C_{1\text{-}4}$ алкила, гетероарила и гетероарил-$C_{1\text{-}4}$ алкила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y;

или R^{a1} и R^{b1} вместе с атомом(атомами), к которому(которым) они присоединены, формируют гетероциклическое кольцо из 4-12 атомов, содержащее 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^Y;

каждый R^{c1} и каждый R^{d1} независимо выбраны из водорода, галогена, $C_{1\text{-}10}$ алкила, $C_{2\text{-}10}$ алкенила, $C_{2\text{-}10}$ алкинила, $C_{3\text{-}10}$ циклоалкила, $C_{3\text{-}10}$ циклоалкил-$C_{1\text{-}4}$ алкила, гетероциклила, гетероциклил-$C_{1\text{-}4}$ алкила, арила, арил-$C_{1\text{-}4}$ алкила, гетероарила и гетероарил-$C_{1\text{-}4}$ алкила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y;

или R^{c1} и R^{d1} вместе с атомом(атомами) углерода, к которому(которым) они присоединены, формируют кольцо из 3-12 атомов, содержащее 0, 1 или 2 гетероатома,

независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^Y;

каждый R^{e1} независимо выбран из водорода, C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-OR^{a2}$, $-SR^{a2}$, $-S(O)_rR^{a2}$, $-C(O)R^{a2}$, $-C(O)OR^{a2}$, $-S(O)_rNR^{a2}R^{b2}$ и $-C(O)NR^{a2}R^{b2}$;

каждый R^Y независимо выбран из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, галогена, CN, NO_2, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tOR^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(O)R^{a2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(=NR^{e2})R^{a2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(=N\text{-}OR^{b2})R^{a2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(O)OR^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tOC(O)R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(O)NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(O)R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(=NR^{e2})R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tOC(O)NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(O)OR^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(O)NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(S)NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)_rR^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tN{=}S(O)R^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)_2OR^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tOS(O)_2R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)_rR^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)_rNR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)_2NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}$, $-(CR^{c2}R^{d2})_tP(O)R^{a2}R^{b2}$ и $-(CR^{c2}R^{d2})_tP(O)(OR^{a2})(OR^{b2})$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из OH, CN, амино, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{1-10} алкокси, C_{3-10} циклоалкокси, C_{1-10} алкилтио, C_{3-10} циклоалкилтио, C_{1-10} алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино и ди(C_{1-10} алкил)амино;

каждый R^{a2} и каждый R^{b2} независимо выбраны из водорода, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, C_{1-10} алкокси, C_{3-10} циклоалкокси, C_{1-10} алкилтио, C_{3-10} циклоалкилтио, C_{1-10} алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино, ди(C_{1-10} алкил)амино, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила и гетероарил-C_{1-4} алкила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, алкокси, циклоалкокси, алкилтио, циклоалкилтио, алкиламино, циклоалкиламино, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, CN, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, OH, C_{1-10} алкокси, C_{3-10} циклоалкокси, C_{1-10} алкилтио, C_{3-10} циклоалкилтио, амино, C_{1-10} алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино и ди(C_{1-10} алкил)амино;

или R^{a2} и R^{b2} вместе с атомом(атомами), к которому(которым) они присоединены, формируют гетероциклическое кольцо из 4-12 атомов, содержащее 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, OH, C_{1-10} алкокси, C_{3-10} циклоалкокси, C_{1-10} алкилтио, C_{3-10} циклоалкилтио, амино, C_{1-10} алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино и ди(C_{1-10} алкил)амино;

каждый R^{c2} и каждый R^{d2} независимо выбраны из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, C_{1-10} алкокси, C_{3-10} циклоалкокси, C_{1-10} алкилтио, C_{3-10} циклоалкилтио, C_{1-10} алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино, ди(C_{1-10} алкил)амино, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила и гетероарил-C_{1-4} алкила, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, алкокси, циклоалкокси, алкилтио, циклоалкилтио, алкиламино, циклоалкиламино, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, CN, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, OH, C_{1-10} алкокси, C_{3-10} циклоалкокси, C_{1-10} алкилтио, C_{3-10} циклоалкилтио, амино, C_{1-10} алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино и ди(C_{1-10} алкил)амино;

или R^{c2} и R^{d2} вместе с атомом(атомами) углерода, к которому(которым) они присоединены, формируют кольцо из 3-12 атомов, содержащее 0, 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенное 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, OH, C_{1-10} алкокси, C_{3-10} циклоалкокси, C_{1-10} алкилтио, C_{3-10} циклоалкилтио, амино, C_{1-10} алкиламино, C_{3-10} циклоалкиламино и ди(C_{1-10} алкил)амино;

каждый R^{e2} независимо выбран из водорода, CN, NO_2, C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, C_{1-10} алкокси, C_{3-10} циклоалкокси, -C(O)C_{1-4} алкила, -C(O)C_{3-10} циклоалкила, -C(O)OC_{1-4} алкила, -C(O)OC_{3-10} циклоалкила, -C(O)N(C_{1-4} алкил)$_2$, -C(O)N(C_{3-10} циклоалкил)$_2$, -S(O)$_2$$C_{1-4}$ алкила, -S(O)$_2$$C_{3-10}$ циклоалкила, -S(O)$_2$N(C_{1-4} алкил)$_2$ и -S(O)$_2$N(C_{3-10} циклоалкил)$_2$;

m, m1, m2, n, n1, n2, p, p1, p2 и q независимо выбраны из 0, 1, 2 и 3;

каждый r независимо выбран из 0, 1 и 2;

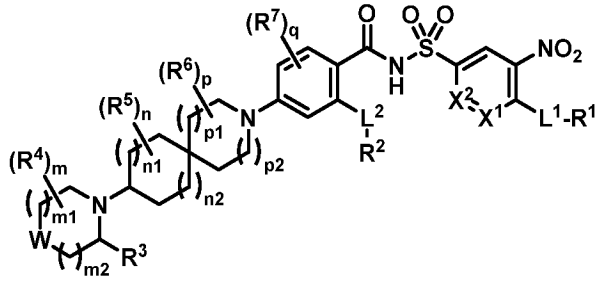
каждый t независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4;

каждый u независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где по меньшей мере один из X^1, X^2 и X^3 представляет собой N.

3. Соединение по п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль,

где X^3 представляет собой CH, A представляет собой N, B представляет собой CH, Z представляет собой N, Y^1, Y^2 и Y^3 представляет собой CH, представленное формулой (II),



(II),

где

X^1 выбран из N и CR^8, X^2 выбран из N и CR^9, где по меньшей мере один из X^1 и X^2 представляет собой N; W выбран из $-CR^{11}-$, $-NR^{12}-$, -O- и $-S(O)_r-$; значения L^1, L^2, W, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{12}, m, m1, m2, n, n1, n2, p, p1, p2 и q определены в формуле (I).

4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где L^1 и L^2 независимо выбраны из связи, $-(CR^{C0}R^{D0})_u-$, $-(CR^{C0}R^{D0})_uO(CR^{C0}R^{D0})_t-$, $-(CR^{C0}R^{D0})_uNR^{A0}(CR^{C0}R^{D0})_t-$ и $-S(O)_r$.

5. Соединение по п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где L^1 выбран из $-CH_2-$, -O-, -NH- и -S-.

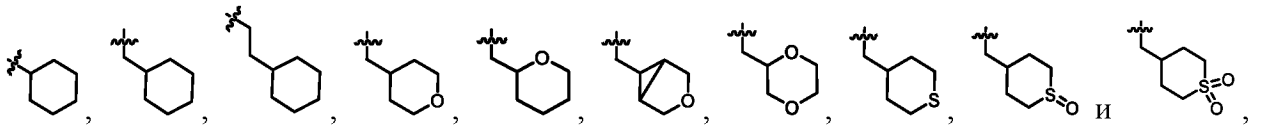
6. Соединение по п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где L^2 выбран из связи и -O-.

7. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A1}R^{B1}$, $-OR^{A1}$, $-C(O)R^{A1}$, $-C(O)OR^{A1}$, $-OC(O)R^{A1}$, $-C(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}C(O)R^{B1}$, $-OC(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}C(O)OR^{B1}$, $-NR^{A1}C(O)NR^{A1}R^{B1}$ и $-S(O)_rR^{A1}$, где

каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

8. Соединение по п. 7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

9. Соединение по п. 8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из



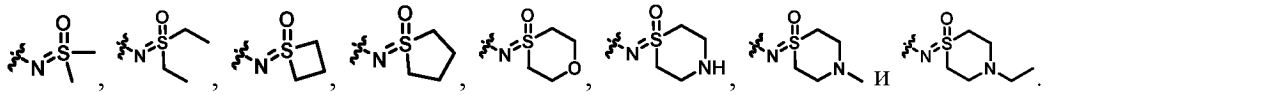
которые являются незамещенными или замещенными по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

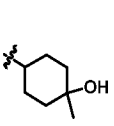
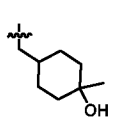
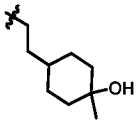
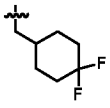
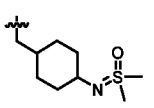
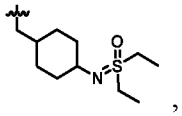
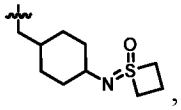
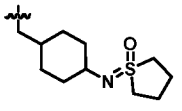
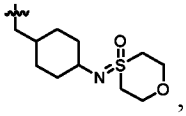
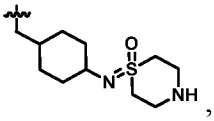
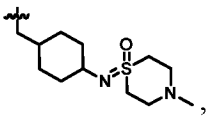
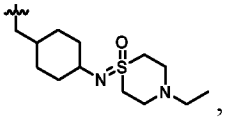
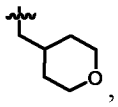
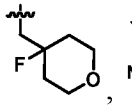
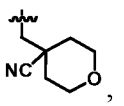
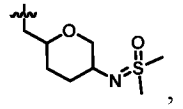
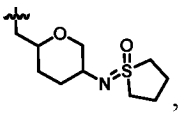
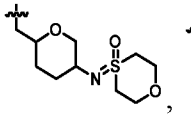
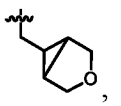
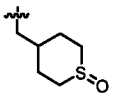
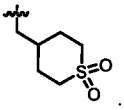
10. Соединение по п. 9 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый заместитель R^X в R^1 независимо выбран из C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, галогена, CN, NO_2, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)R^{a1}$ и $-(CR^{c1}R^{d1})_tN{=}S(O)R^{a1}R^{b1}$, где каждый алкил и циклоалкил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y.

11. Соединение по п. 10 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{a1} и каждый R^{b1} независимо выбраны из водорода, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила и C_{2-10} алкинила, где каждый алкил, алкенил и алкинил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y;

или R^{a1} и R^{b1} вместе с атомом(атомами), к которому(которым) они присоединены, формируют гетероциклическое кольцо из 4-8 атомов, содержащее 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^Y.

12. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый заместитель R^X в R^1 независимо выбран из OH, CN, галогена, C_{1-10} алкила,

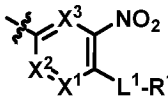
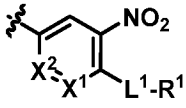
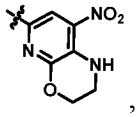
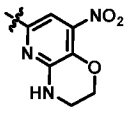
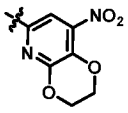
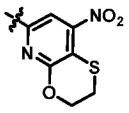
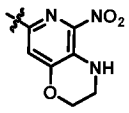
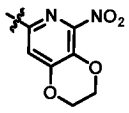
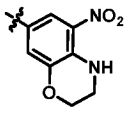
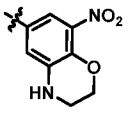
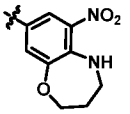
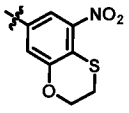
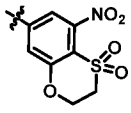
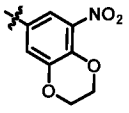
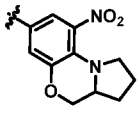


13. Соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , и  .

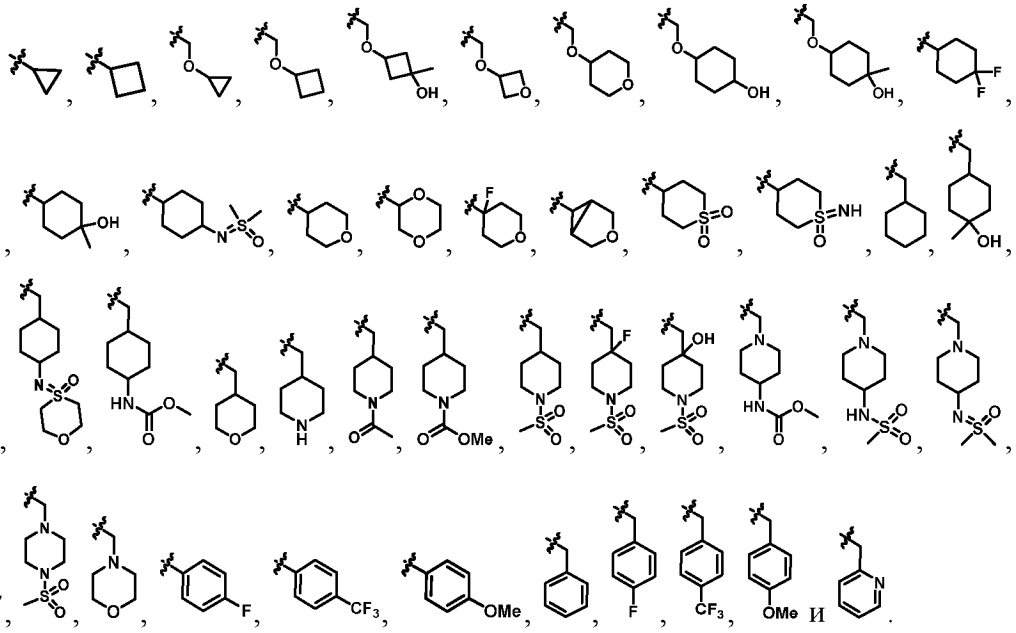
14. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^8 выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A8}R^{B8}$, $-OR^{A8}$, $-C(O)R^{A8}$, $-C(O)OR^{A8}$, $-OC(O)R^{A8}$, $-C(O)NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}C(O)R^{B8}$, $-OC(O)NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}C(O)OR^{B8}$, $-NR^{A8}C(O)NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}C(S)NR^{A8}R^{B8}$, $-S(O)_rR^{A8}$, $-S(O)_2OR^{A8}$, $-OS(O)_2R^{A8}$, $-NR^{A8}S(O)_rR^{B8}$ и $-S(O)_rNR^{A8}R^{B8}$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

15. Соединение по п. 14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^8 выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A8}R^{B8}$, $-OR^{A8}$, $-C(O)R^{A8}$, $-C(O)OR^{A8}$, $-OC(O)R^{A8}$ и $-S(O)_rR^{A8}$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X, предпочтительно, R^8 представляет собой водород.

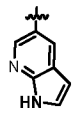
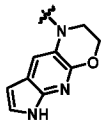
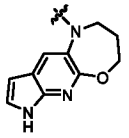
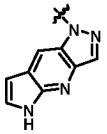
16. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют гетероциклическое кольцо из 5-12 атомов, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X.

17. Соединение по п. 16 или его фармацевтически приемлемая соль, где фрагмент  в формуле (I) и фрагмент  в формуле (II) выбраны из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  , где гетероциклическое кольцо, образованное R^1 и R^8, необязательно замещено 1, 2 или 3 группами R^X, где условное обозначение 〰 указывает на точку присоединения к оставшейся части молекулы.

18. Соединение по п. 16 или 17 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый заместитель R^X в 5-12-членном гетероциклическом кольце независимо выбран из C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, галогена, CN, NO_2, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}R^{b1}$ и $-(CR^{c1}R^{d1})_tOR^{b1}$, где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y.

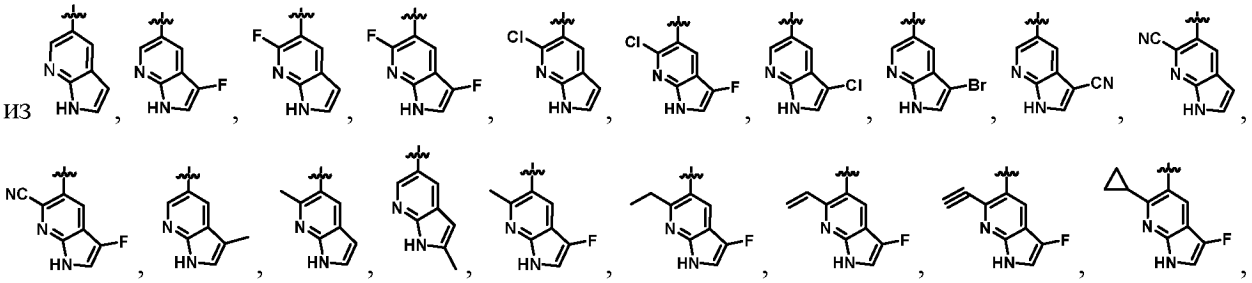
19. Соединение по п. 18 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый заместитель R^X в 5-12-членном гетероциклическом кольце выбран из галогена, CN, NO_2, OH, C_{1-8} алкила,  и .

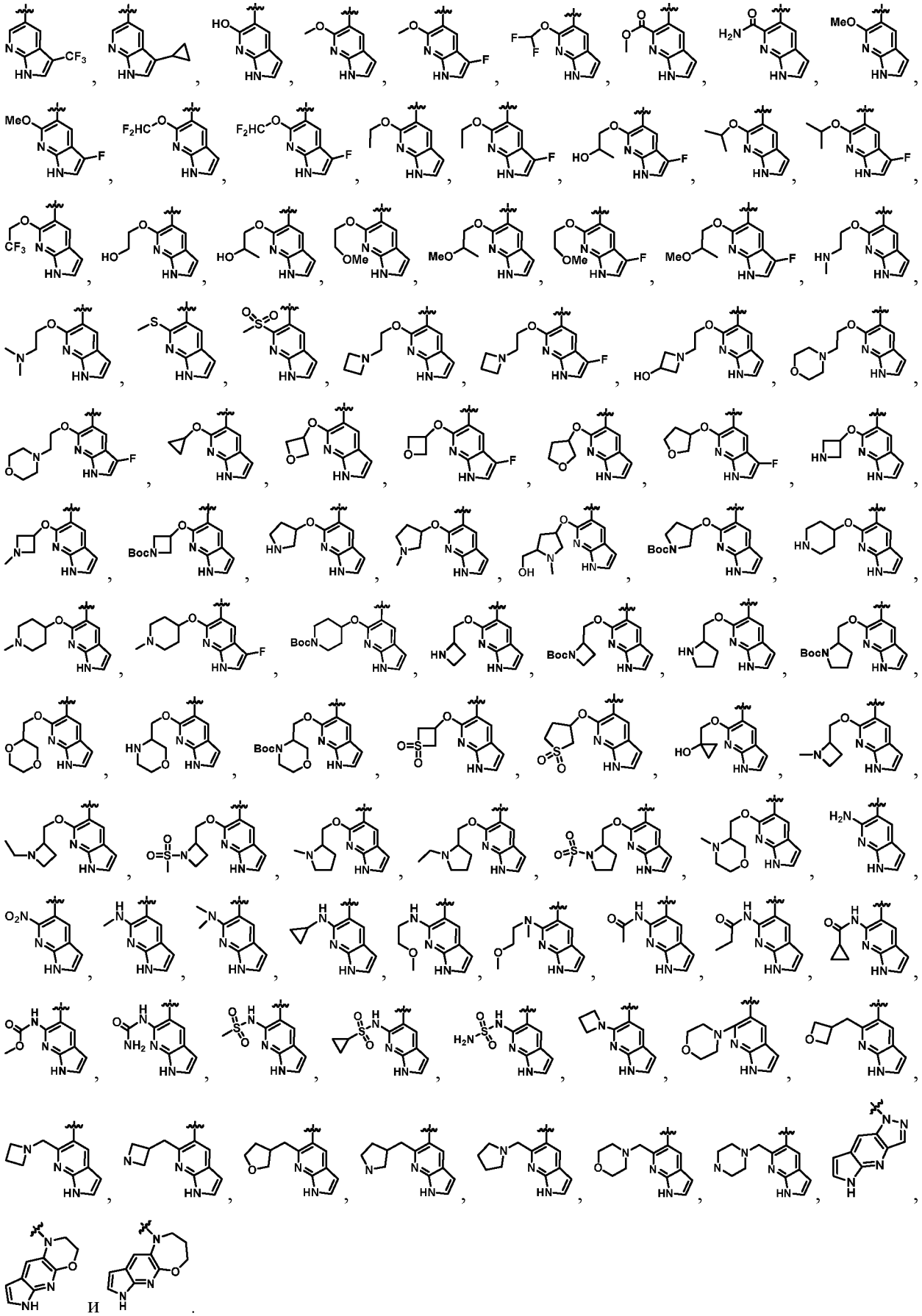
20. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 выбран из гетероциклила и гетероарила, где каждый гетероциклил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

21. Соединение по п. 20 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 выбран из  ,  ,  и  , которые являются незамещенными или замещенными по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

22. Соединение по любому из пп. 1 to 21 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый заместитель R^X of R^2 независимо выбран из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, галогена, CN, NO_2, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_2OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)_rR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rNR^{a1}R^{b1}$ и $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{b1}$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y.

23. Соединение по п. 22 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{a1} и R^{b1} независимо выбраны из водорода, C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила и гетероциклил-C_{1-4} алкила, где каждый алкил, циклоалкил и гетероциклил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y.

24. Соединение по п. 23 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 выбран из 



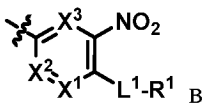
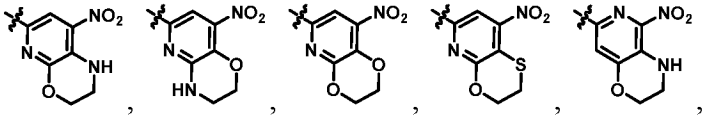
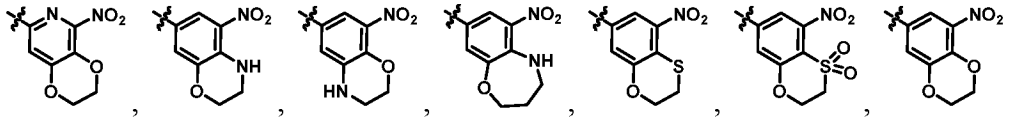
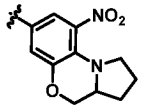
и .

25. Соединение по любому из пп. 1-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где W выбран из $-CH_2-$, $-NR^{12}-$, $-O-$, $-S(O)_t-$ и $-S(O)(=NR^{12})-$.

26. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^1 представляет собой CR^8, X^2 представляет собой CR^9, и X^3 представляет собой CR^{10}.

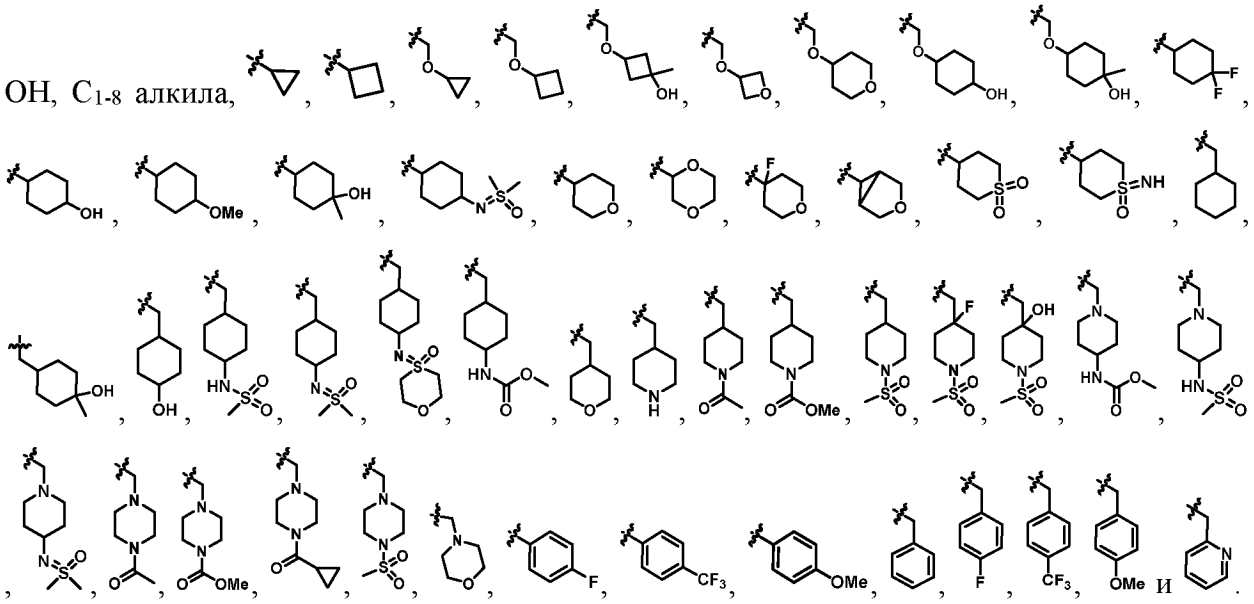
27. Соединение по п. 26 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y^1, Y^2 и Y^3 представляют собой CH.

28. Соединение по любому из пп. 26-27 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют гетероциклическое кольцо из 5-12 атомов, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X.

29. Соединение по п. 28 или его фармацевтически приемлемая соль, где фрагмент  в формуле (I) выбран из  ,  и  , где гетероциклическое кольцо, образованное R^1 и R^8, необязательно замещено 1, 2 или 3 группами R^X, где условное обозначение ~~~ указывает на точку присоединения к оставшейся части молекулы.

30. Соединение по п. 28 или 29 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый заместитель R^X в 5-12-членном гетероциклическом кольце независимо выбран из C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, галогена, CN, NO_2, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}R^{b1}$ и $-(CR^{c1}R^{d1})_tOR^{b1}$, где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y.

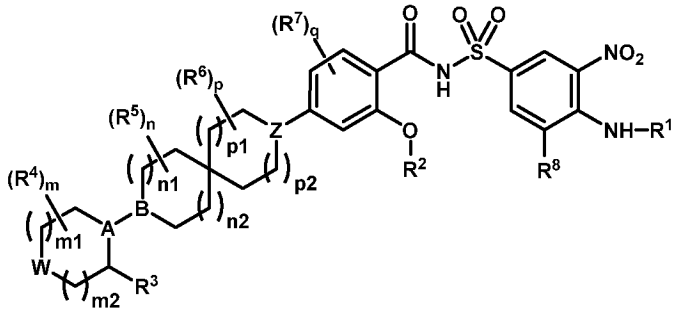
31. Соединение по п. 30 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый заместитель R^X в 5-12-членном гетероциклическом кольце выбран из галогена, CN, NO_2,

OH, C_{1-8} алкила, 

32. Соединение по любому из пп. 26-31 или его фармацевтически приемлемая соль, где L^1 выбран из связи, $-CH_2-$, -O- и -S-.

33. Соединение по любому из пп. 26-31 или его фармацевтически приемлемая соль, где L^1 выбран из $-(CR^{C0}R^{D0})_uNR^{A0}(CR^{C0}R^{D0})_t-$, L^2 выбран из связи, $-(CR^{C0}R^{D0})_uO(CR^{C0}R^{D0})_t-$ и $-(CR^{C0}R^{D0})_uS(O)_r(CR^{C0}R^{D0})_t-$.

34. Соединение по п. 33 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y^1, Y^2 и Y^3 представляют собой CH, L^1 представляет собой -NH- и L^2 представляет собой O, представленное формулой (III),

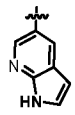
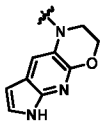
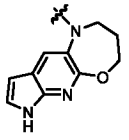
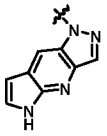


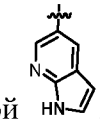
где

значения W, A, B, Z, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, m, m1, m2, n, n1, n2, p, p1, p2 и q определены в формуле (I).

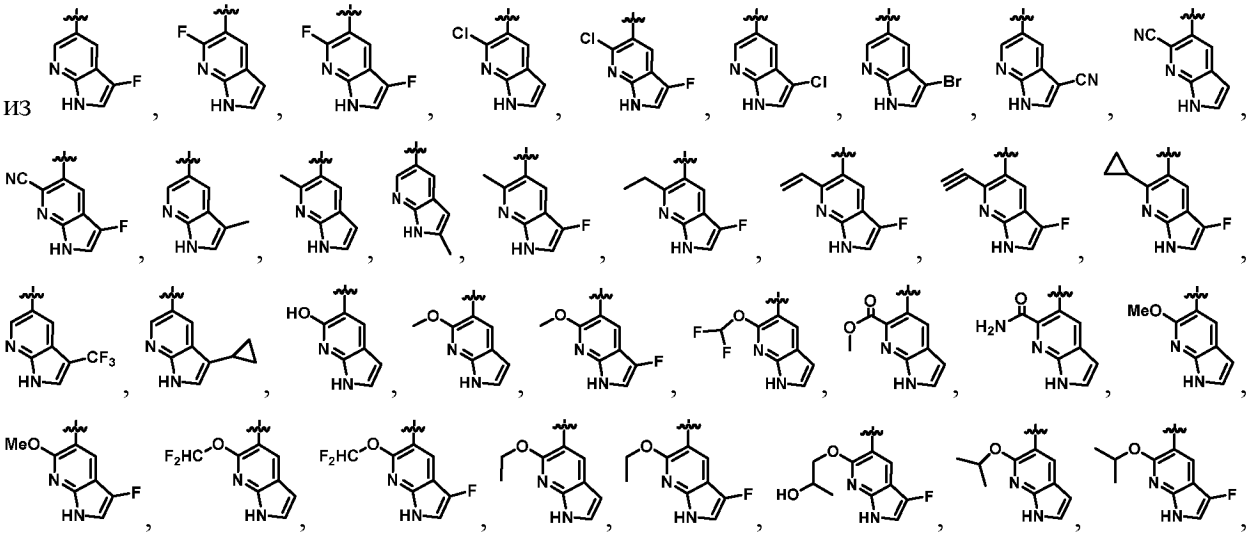
35. Соединение по любому из пп. 33-34 или его фармацевтически приемлемая соль, R^2 выбран из гетероарила и гетероциклила, где каждый гетероарил и гетероциклил

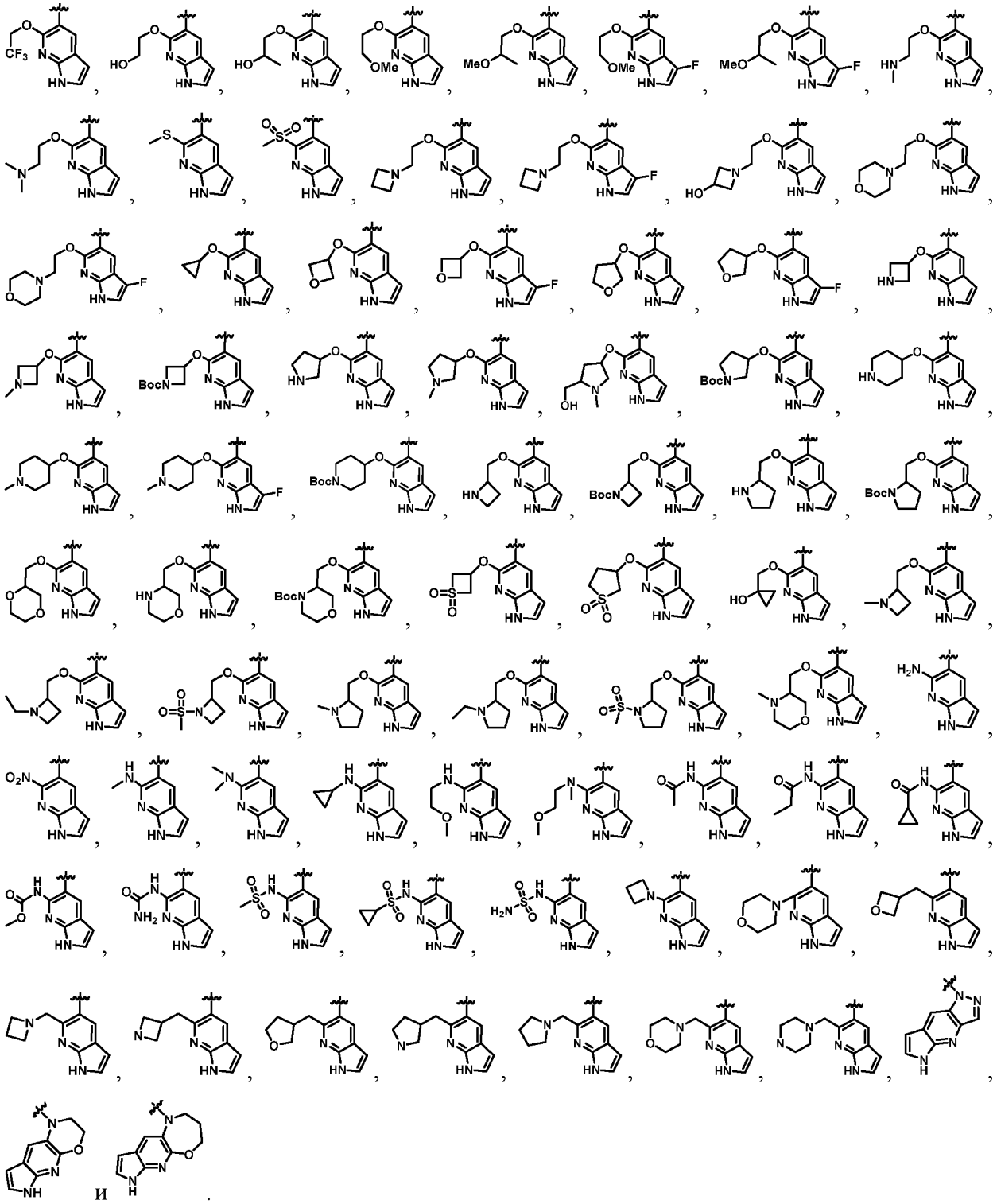
является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

36. Соединение по п. 35 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 выбран из  ,  ,  и  , которые являются незамещенными или замещенными по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

37. Соединение по п. 36 или его фармацевтически приемлемая соль, где в том случае, когда L^2 представляет собой -O-, и R^2 представляет собой  , R^2 замещен по меньшей мере одним R^X.

38. Соединение по любому из пп. 36-37 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый заместитель R^X в R^2 независимо выбран из C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, галогена, CN, NO_2, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_2OR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)_rR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rNR^{a1}R^{b1}$ и $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{b1}$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y.

39. Соединение по п. 38 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 выбран из 



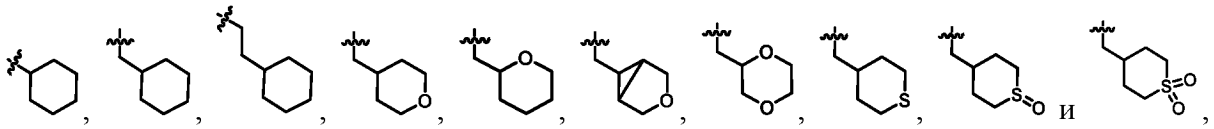
40. Соединение по п. 26 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, не формируют кольцо.

41. Соединение по п. 40 или его фармацевтически приемлемая соль, где A представляет собой CH, W выбран из -CR^{11}-.

42. Соединение по любому из пп. 40-41 или его фармацевтически приемлемая соль, где L^2 выбран из -O- и $S(O)_r$.

43. Соединение по любому из пп. 40-42 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A1}R^{B1}$, $-OR^{A1}$, $-C(O)R^{A1}$, $-C(O)OR^{A1}$, $-OC(O)R^{A1}$, $-C(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}C(O)R^{B1}$, $-OC(O)NR^{A1}R^{B1}$, $-NR^{A1}C(O)OR^{B1}$, $-NR^{A1}C(O)NR^{A1}R^{B1}$ и $-S(O)_rR^{A1}$, где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

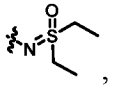
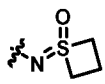
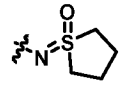
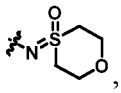
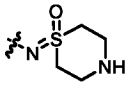
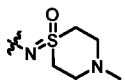
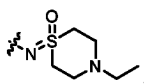
44. Соединение по п. 43 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

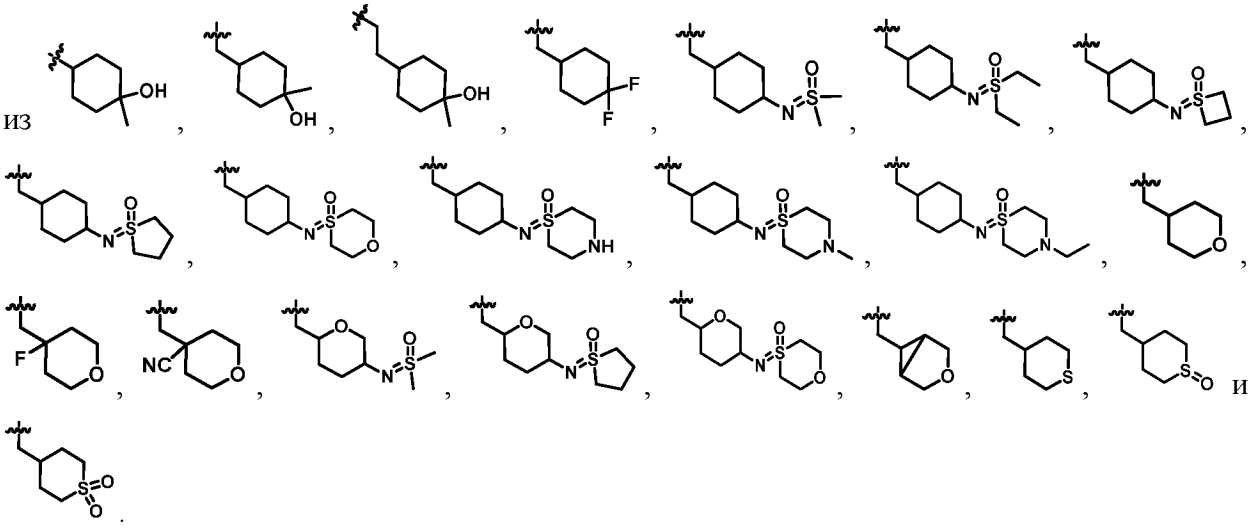
45. Соединение по п. 44 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из  , которые являются незамещенными или замещенными по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

46. Соединение по любому из пп. 40-45 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый заместитель R^X в R^1 независимо выбран из C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, галогена, CN, NO_2, $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}R^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tOR^{b1}$, $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)R^{a1}$ и $-(CR^{c1}R^{d1})_tN{=}S(O)R^{a1}R^{b1}$, где каждый алкил и циклоалкил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y.

47. Соединение по п. 46 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{a1} и каждый R^{b1} независимо выбраны из водорода, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила и C_{2-10} алкинила, где каждый алкил, алкенил и алкинил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y;

или R^{a1} и R^{b1} вместе с атомом(атомами), к которому(которым) они присоединены, формируют гетероциклическое кольцо из 4-8 атомов, содержащее 0, 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^Y.

48. Соединение по п. 47 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый заместитель R^X в R^1 независимо выбран из OH, CN, галогена, C_{1-10} алкила,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  .

49. Соединение по п. 48 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из  .

50. Соединение по любому из пп. 40-49 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^8 выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A8}R^{B8}$, $-OR^{A8}$, $-C(O)R^{A8}$, $-C(O)OR^{A8}$, $-OC(O)R^{A8}$, $-C(O)NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}C(O)R^{B8}$, $-OC(O)NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}C(O)OR^{B8}$, $-NR^{A8}C(O)NR^{A8}R^{B8}$, $-NR^{A8}C(S)NR^{A8}R^{B8}$, $-S(O)_rR^{A8}$, $-S(O)_2OR^{A8}$, $-OS(O)_2R^{A8}$, $-NR^{A8}S(O)_rR^{B8}$ и $-S(O)_rNR^{A8}R^{B8}$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

51. Соединение по п. 50 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^8 выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10}

циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A8}R^{B8}$, $-OR^{A8}$, $-C(O)R^{A8}$, $-C(O)OR^{A8}$, $-OC(O)R^{A8}$ и $-S(O)_rR^{A8}$, где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил и гетероциклил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

52. Соединение по любому из пп. 1-51 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^9 выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A9}R^{B9}$, $-OR^{A9}$ и $-C(O)R^{A9}$, где каждый алкил, алкенил и циклоалкил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

53. Соединение по п. 52 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^9 выбран из водорода, галогена, CN, OH, метила, этила и трифторметила.

54. Соединение по любому из пп. 1-53 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10} выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, CN, NO_2, $-NH_2$ и -OH, где алкил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

55. Соединение по любому из пп. 1-54 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} выбран из водорода, C_{1-10} алкила и C_{3-10} циклоалкила, где каждый алкил и циклоалкил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

56. Соединение по любому из пп. 1-55 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{12} выбран из водорода, C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, $-C(O)R^{A12}$, $-C(O)NR^{A12}R^{B12}$, $-C(O)OR^{A12}$, $-S(O)_rR^{A12}$ и $-S(O)_rNR^{A12}R^{B12}$, где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

57. Соединение по п. 56 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{12} выбран из водорода, метил, этила, циклопропила, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OCH_3$, $-S(O)_2CH_3$,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

58. Соединение по любому из пп. 1-57 или его фармацевтически приемлемая соль, где «R^4 и R^{11}» или «R^4 и R^{12}» вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют C_{3-10} циклоалкил или гетероциклическое кольцо из 4-12 атомов, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X.

59. Соединение по п. 58 или его фармацевтически приемлемая соль, где «R^4 и R^{11}» или «R^4 и R^{12}» вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют C_{3-8} циклоалкил или гетероциклическое кольцо из 4-10 атомов, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X.

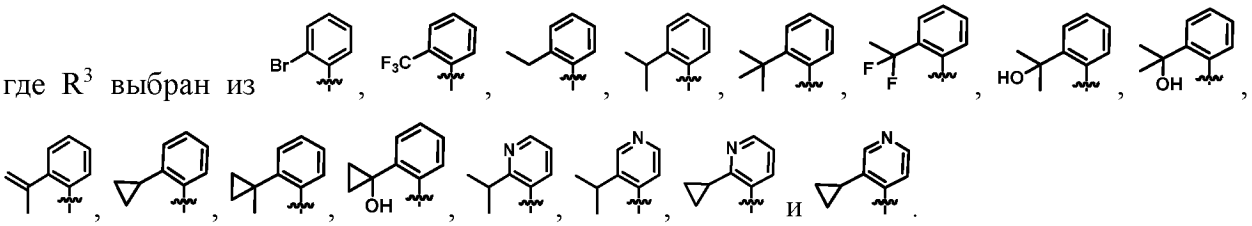
60. Соединение по любому из пп. 1-59 или его фармацевтически приемлемая соль, где m1 и m2 независимо выбраны из 0 и 1.

61. Соединение по любому из пп. 1-60 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 выбран из арила и гетероарила, где каждый арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

62. Соединение по п. 61 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 выбран из фенила и пиридинила, где фенил и пиридинил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

63. Соединение по любому из пп. 1-62 или его фармацевтически приемлемая соль, каждый заместитель R^X в R^3 выбран из галогена, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{3-10} циклоалкила, где каждый алкил, алкенил и циклоалкил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^Y.

64. Соединение по п. 63 или его фармацевтически приемлемая соль, каждый заместитель R^X в R^3 выбран из галогена, метила, этила, изопропила, *трет*-бутила, пропенила и циклопропила, где каждый метил, этил, изопропил, пропенил и циклопропил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена, C_{1-10} алкила, CN, NO_2, $-NH_2$ и -OH.

65. Соединение по любому из пп. 1-64 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 выбран из  .

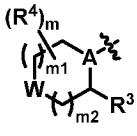
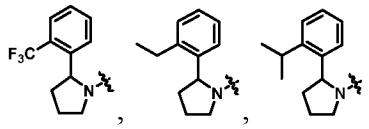
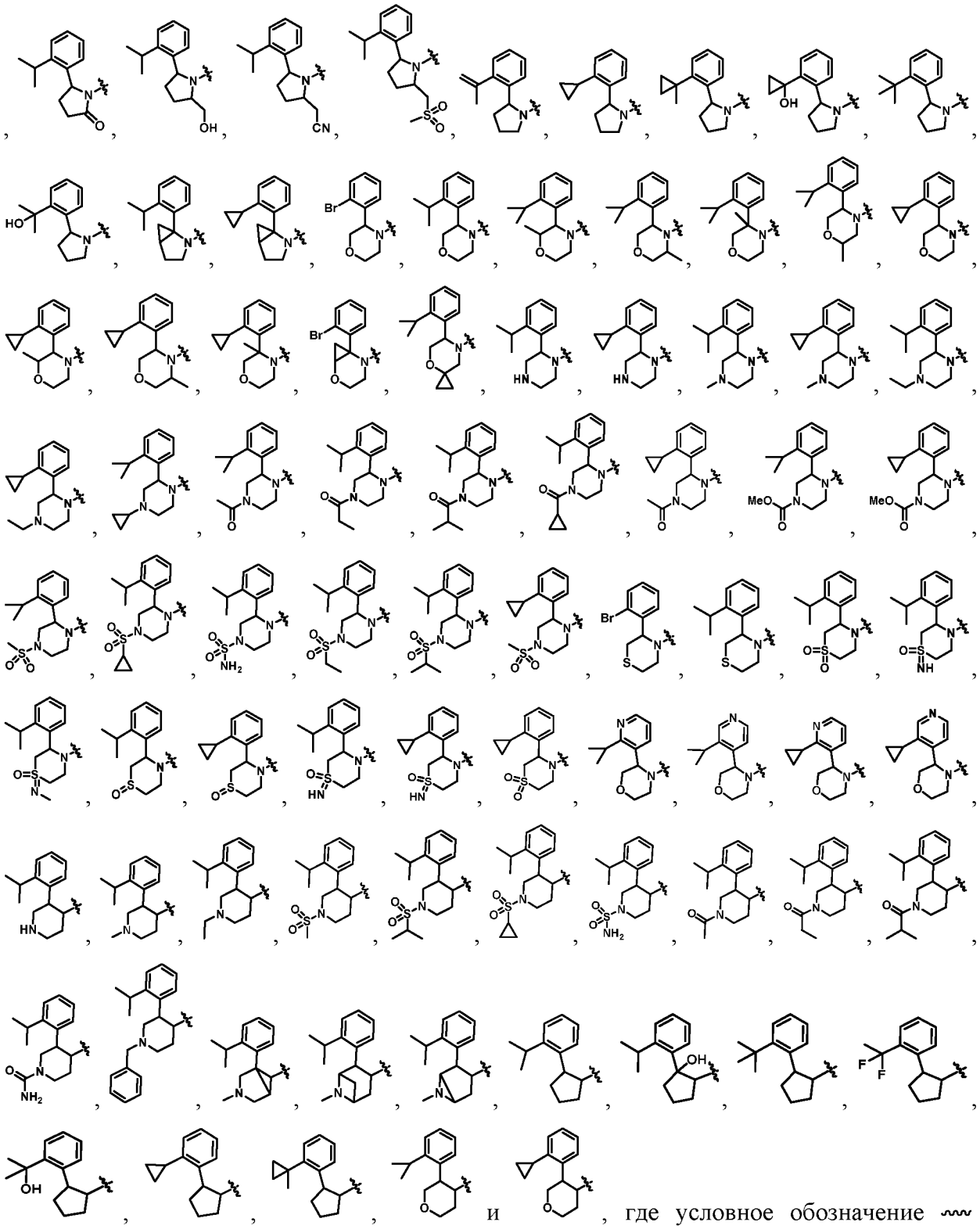
66. Соединение по любому из пп. 1-65 или его фармацевтически приемлемая соль, где m выбран из 0, 1 и 2.

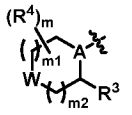
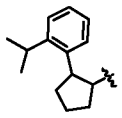
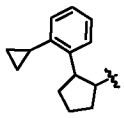
67. Соединение по любому из пп. 1-66 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^4 независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, гетероциклила, гетероциклил-C_{1-4} алкила, арила, арил-C_{1-4} алкила, гетероарила, гетероарил-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, $-NR^{A4}R^{B4}$, $-OR^{A4}$, $-C(O)R^{A4}$, $-C(O)OR^{A4}$, $-OC(O)R^{A4}$, $-C(O)NR^{A4}R^{B4}$ и $-S(O)_rR^{A4}$, где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

любые два из R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют C_{3-8} циклоалкил или гетероциклическое кольцо из 4-8 атомов, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы, азота и фосфора, и необязательно замещенное 1, 2 или 3 группами R^X.

68. Соединение по п. 67 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^4 независимо выбран из водорода, галогена, -OH, метила, этила, изопропила и циклопропила, где каждый метил, этил, изопропил и циклопропил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X;

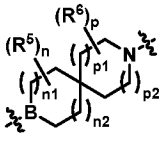
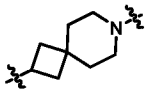
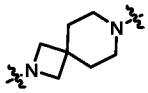
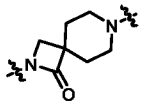
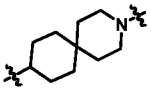
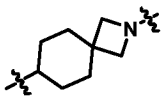
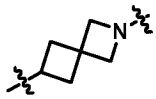
или любые два из R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, формируют циклопропил, где циклопропил является незамещенным или замещен 1, 2 или 3 группами R^X.

69. Соединение по любому из пп. 1-39 или его фармацевтически приемлемая соль, где фрагмент  в формуле (I) и формуле (III) выбран из   и , где условное обозначение ~~~ указывает на точку присоединения к оставшейся части молекулы.

70. Соединение по любому из пп. 40-51 или его фармацевтически приемлемая соль, где фрагмент  в формуле (I) выбран из  и  , где условное обозначение ~~~ указывает на точку присоединения к оставшейся части молекулы.

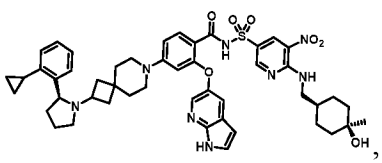
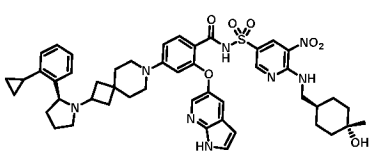
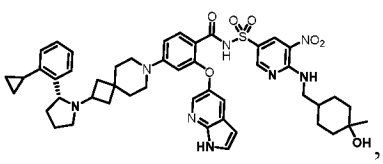
71. Соединение по любому из пп. 1-70 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^5 и R^6 независимо выбраны из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, CN, NO_2, $-NH_2$ и -OH, где каждый алкил и циклоалкил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

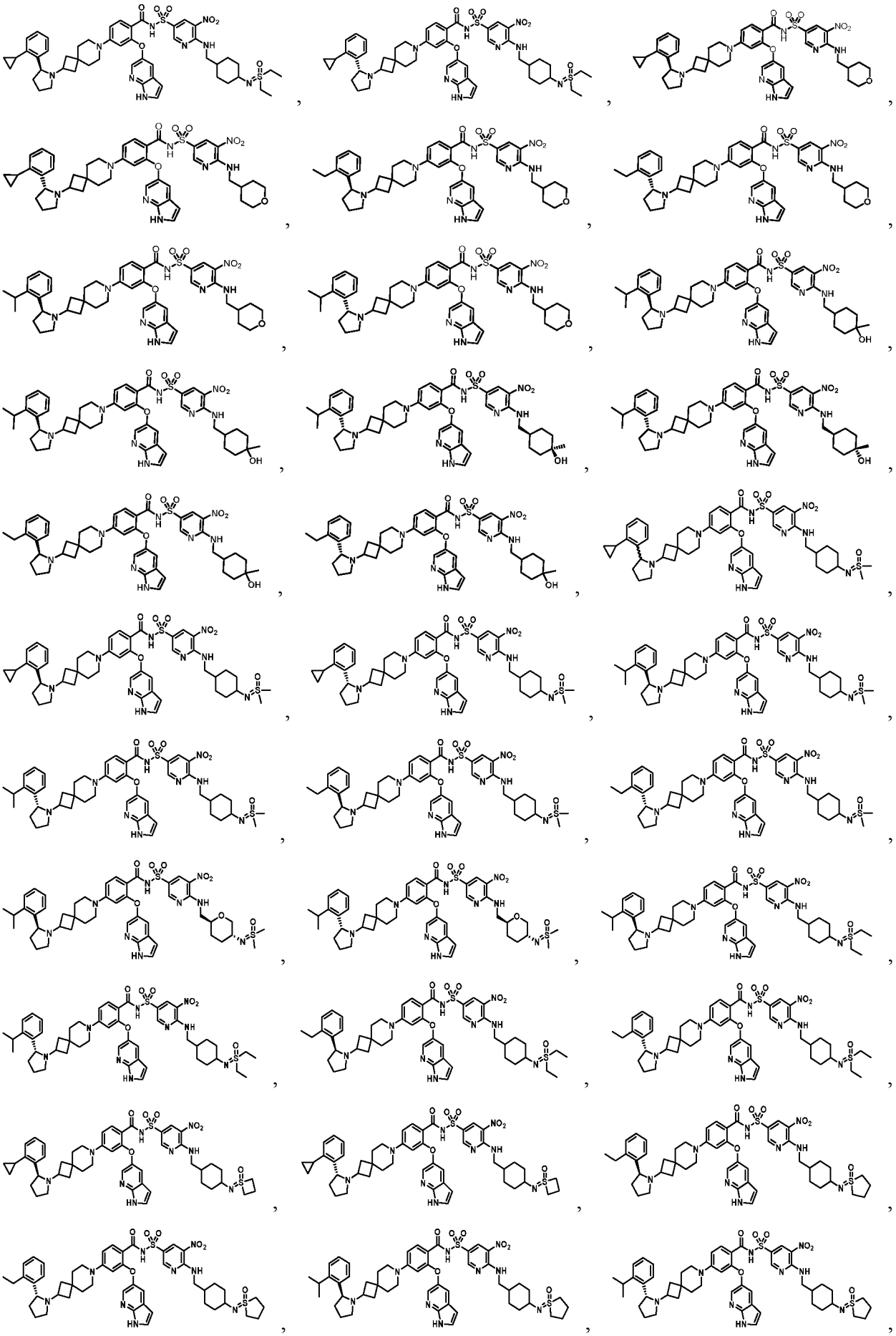
72. Соединение по п. 71 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 и R^6 представляют собой H.

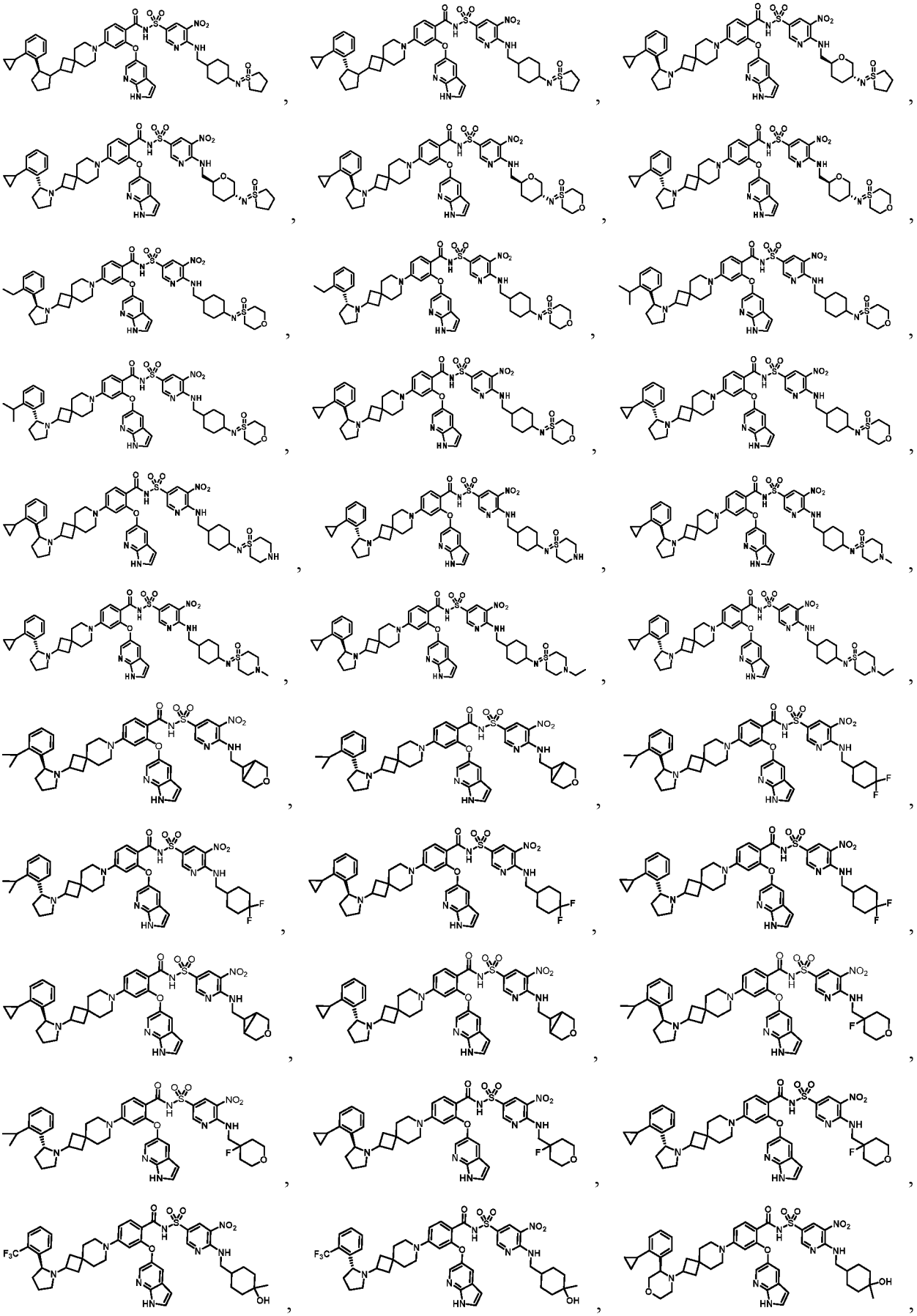
73. Соединение по любому из пп. 1-72 или его фармацевтически приемлемая соль, где фрагмент  в формуле (I) и формуле (III) выбран из  ,  ,  ,  ,  и  , где условное обозначение ~~~ указывает на точку присоединения к оставшейся части молекулы.

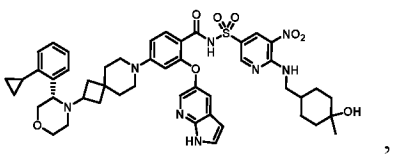
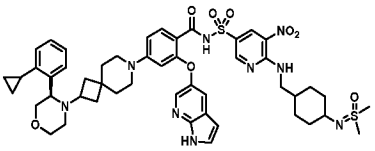
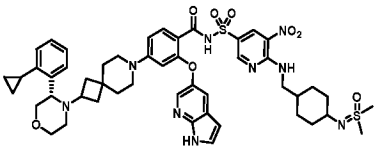
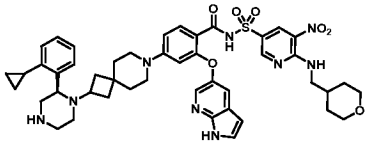
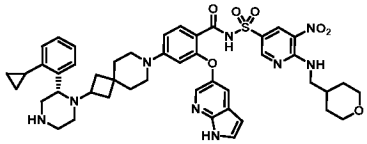
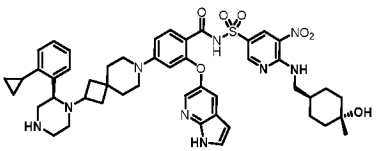
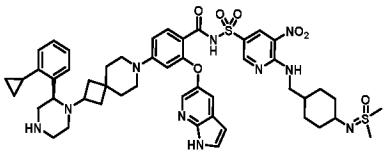
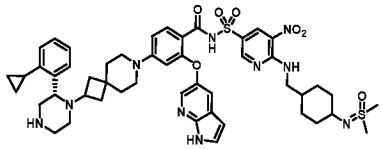
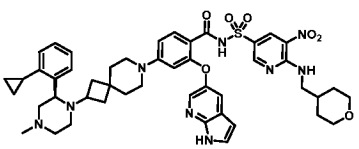
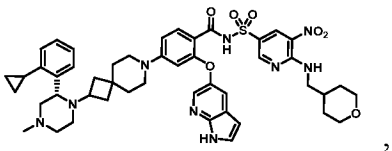
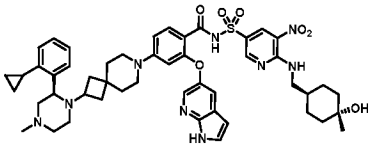
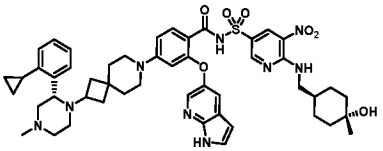
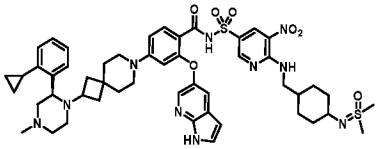
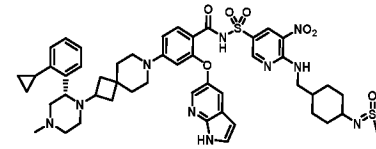
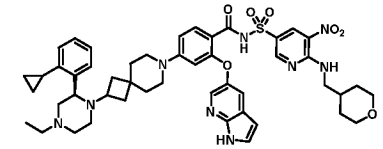
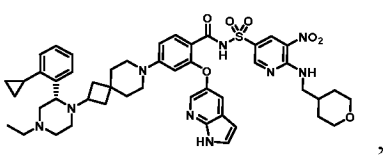
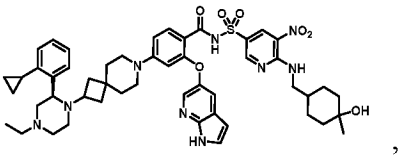
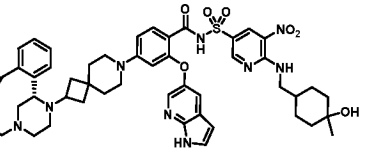
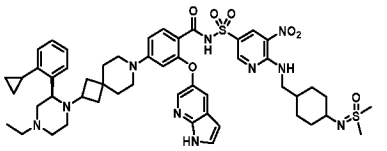
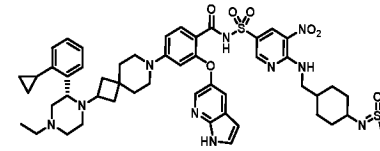
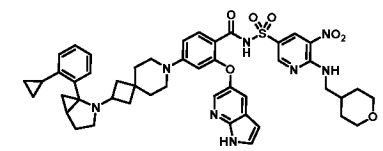
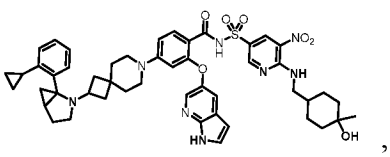
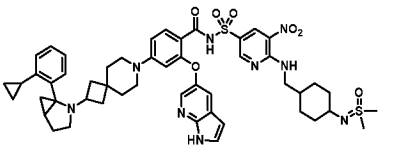
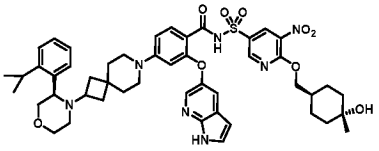
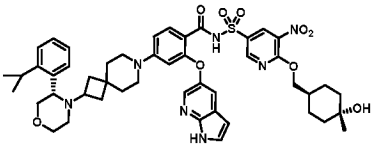
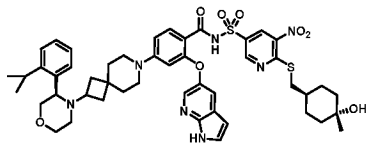
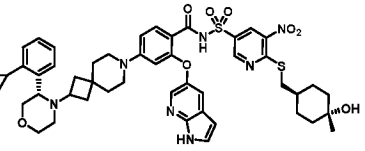
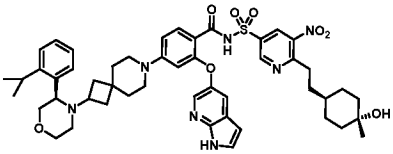
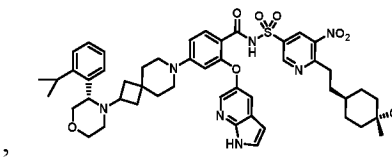
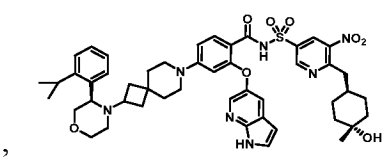
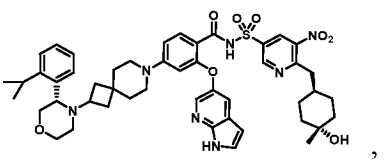
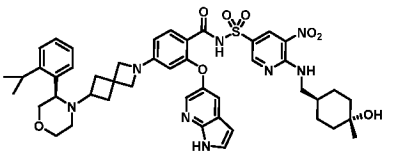
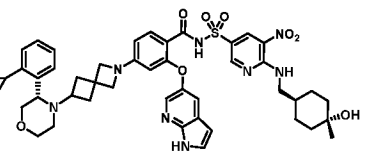
74. Соединение по любому из пп. 1-73 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^7 независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-10} алкила, C_{3-10} циклоалкила, CN, NO_2, $-NR^{A7}R^{B7}$, $-OR^{A7}$ и $-C(O)R^{A7}$, где каждый алкил и циклоалкил является незамещенным или замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из R^X.

75. Соединение, выбранное из

 ,  ,  ,






,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

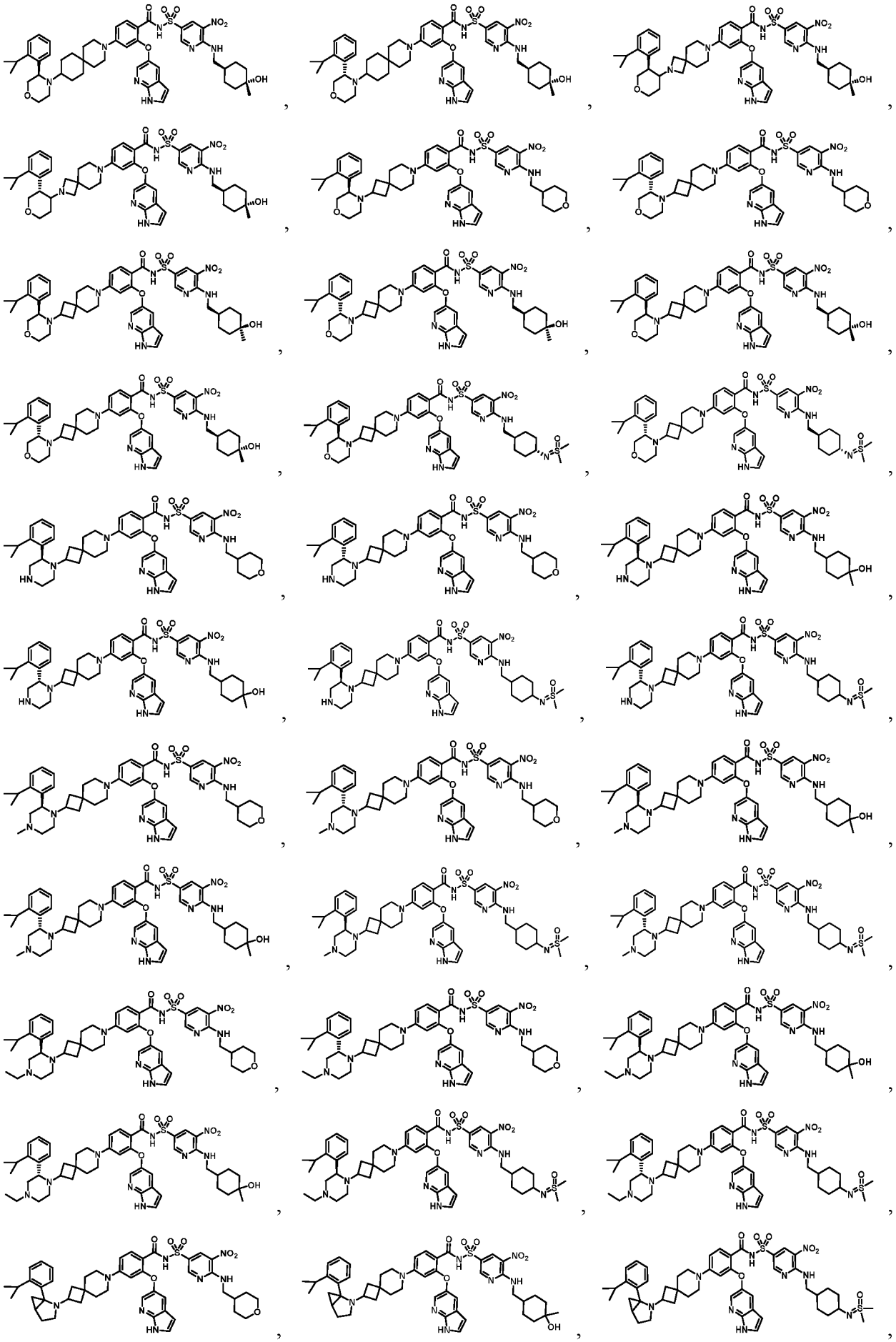
,

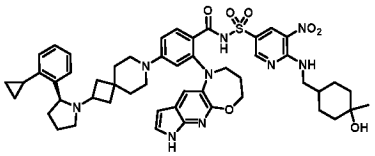
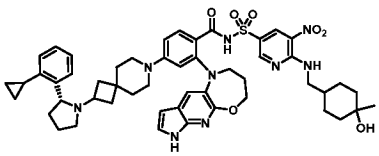
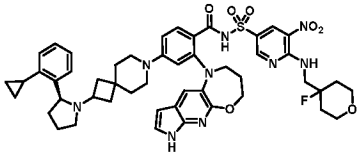
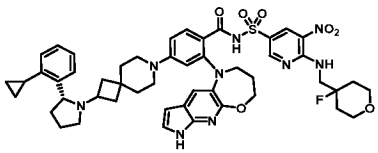
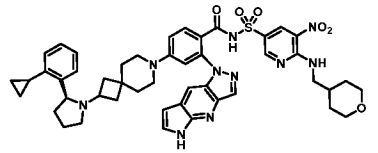
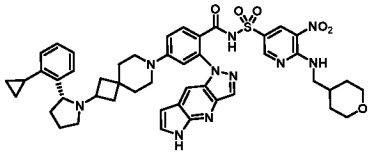
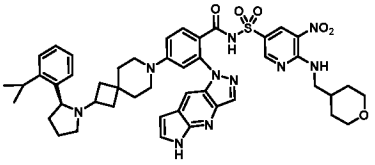
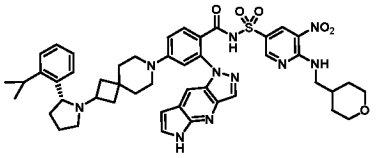
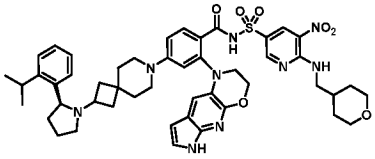
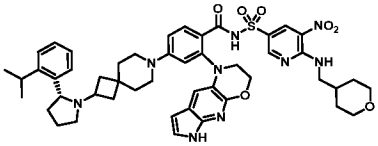
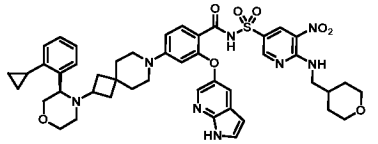
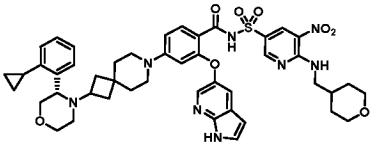
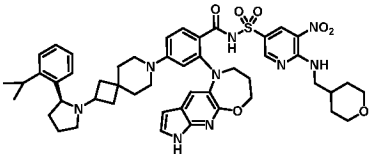
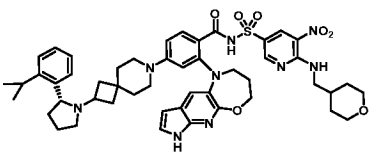
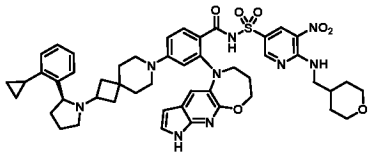
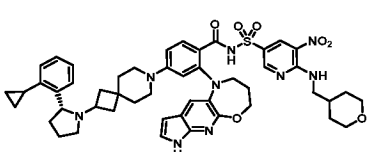
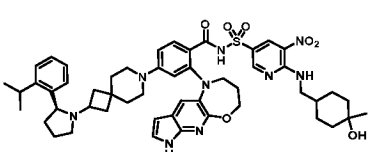
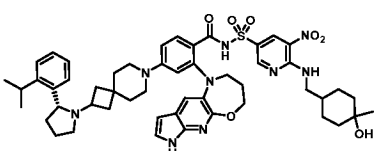
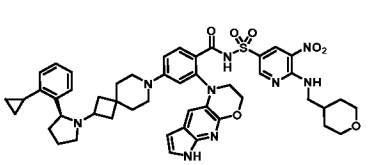
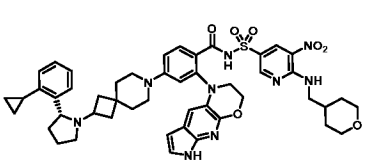
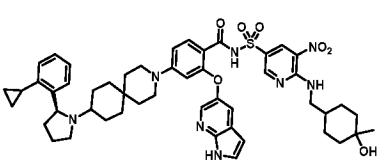
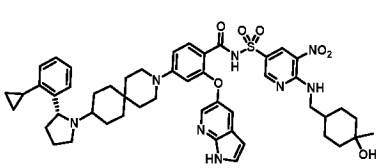
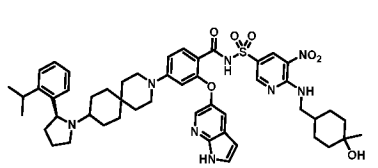
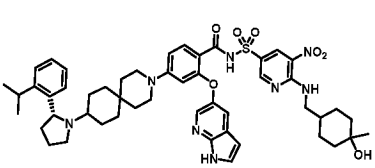
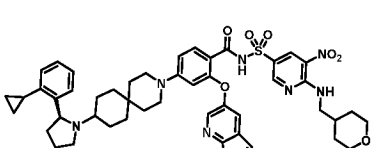
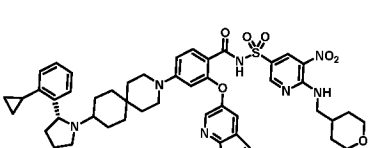
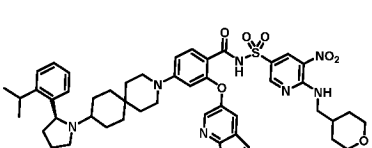
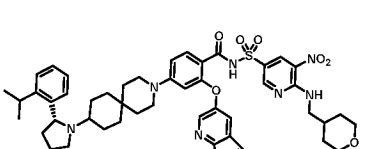
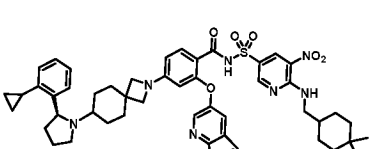
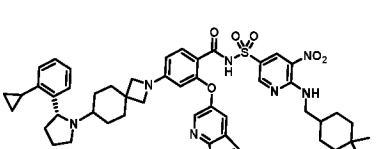
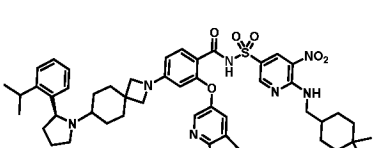
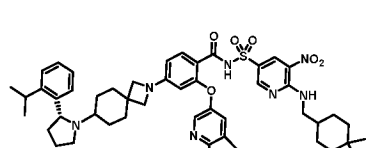
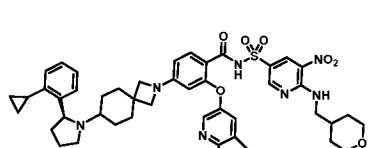
,

,

,

,

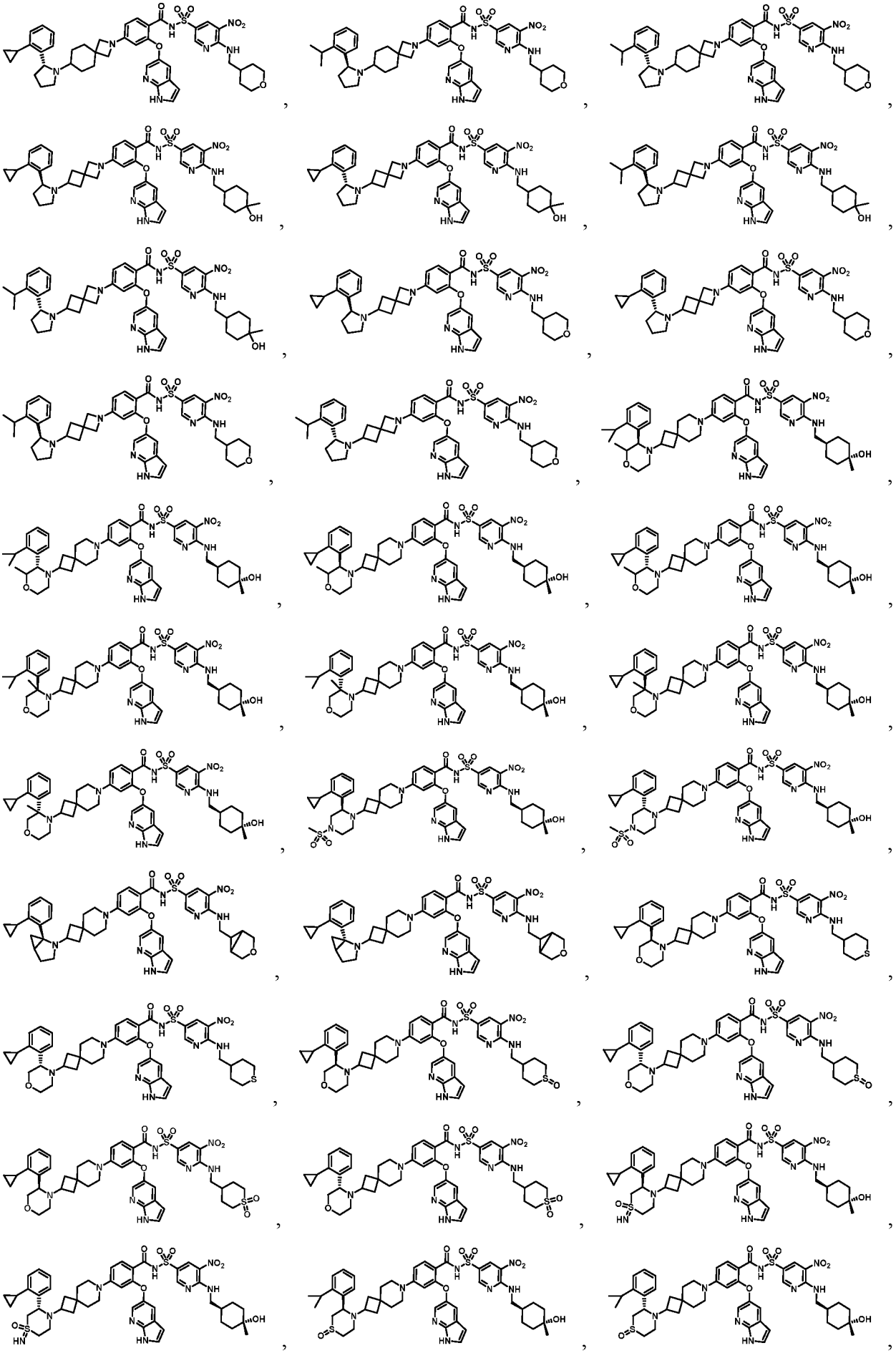


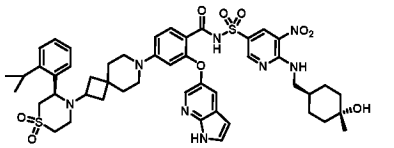
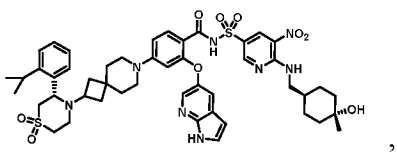
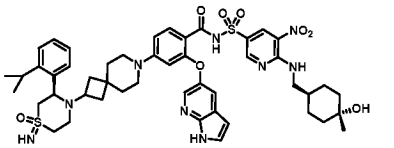
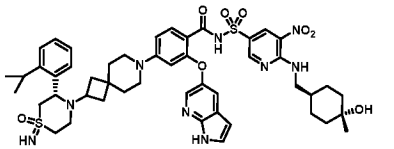
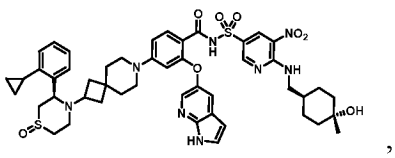
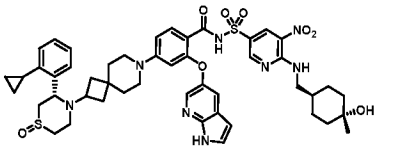
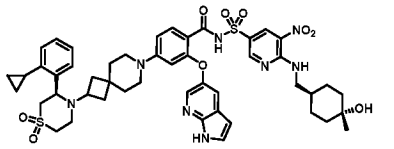
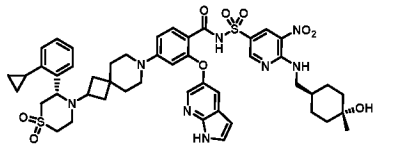
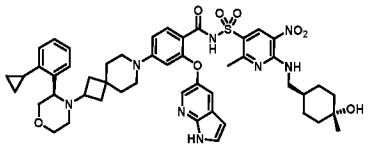
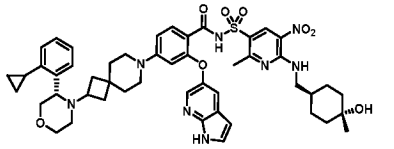
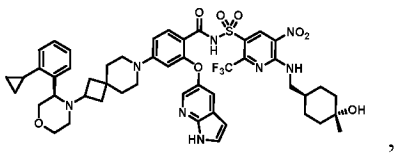
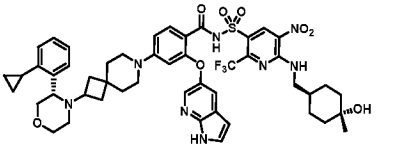
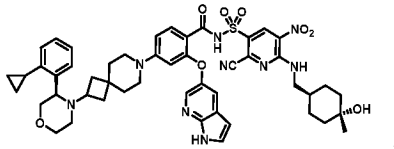
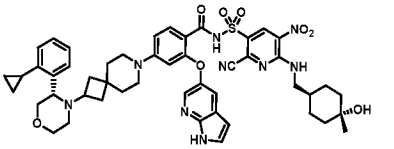
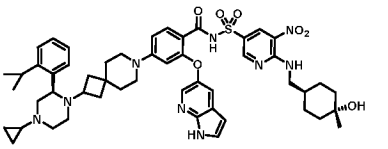
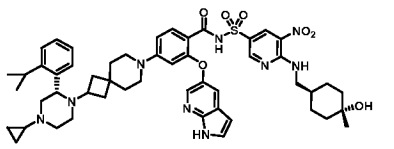
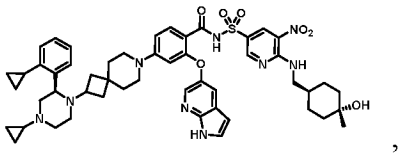
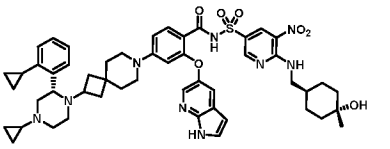
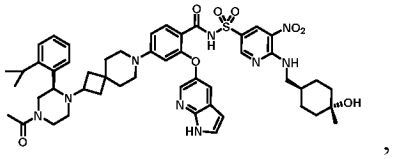
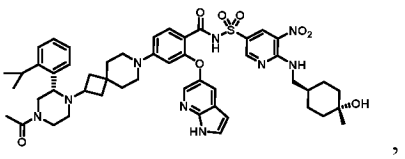
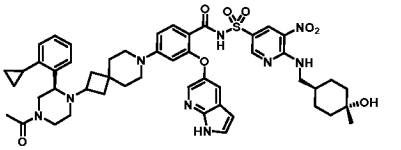
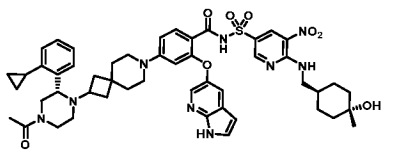
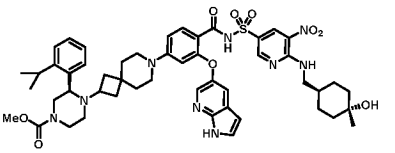
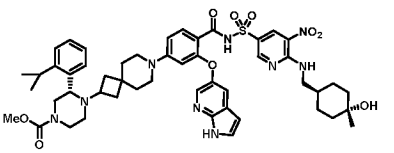
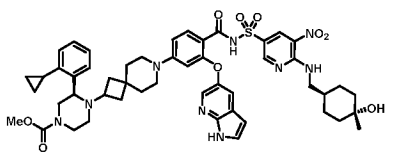
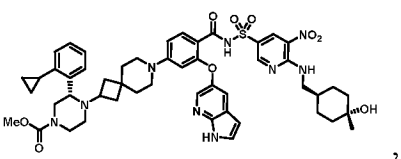
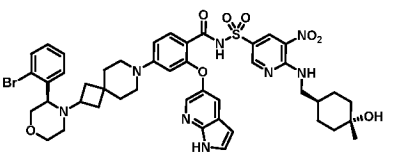
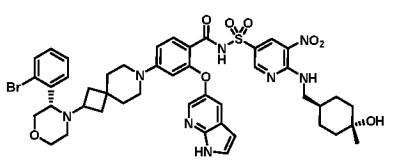
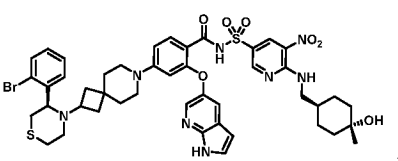
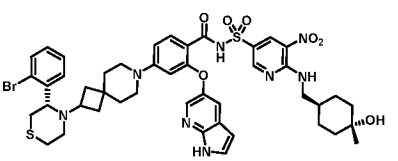
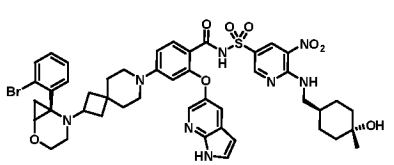
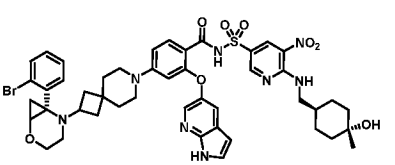
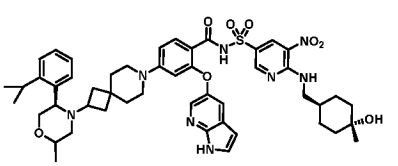

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

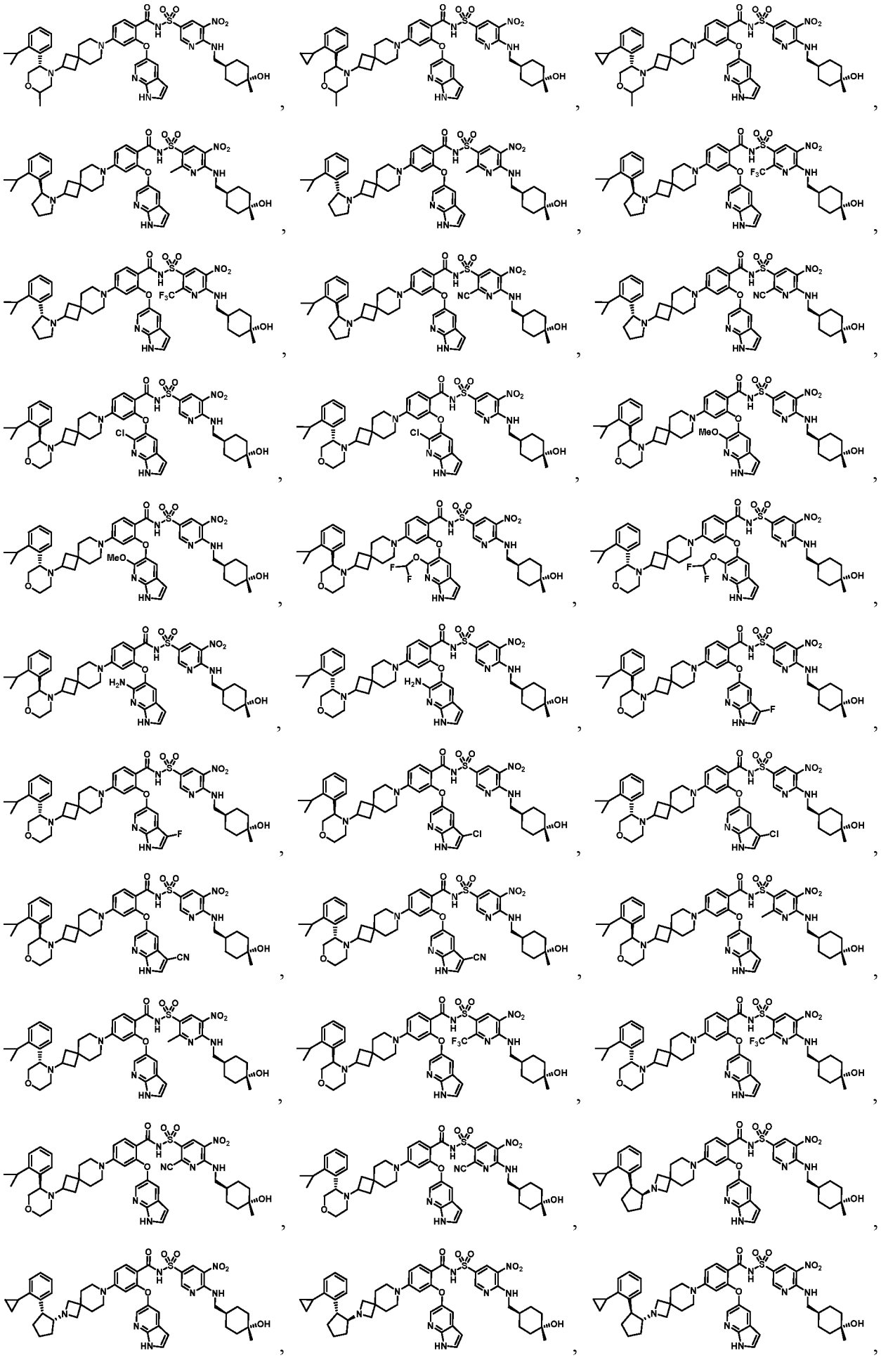


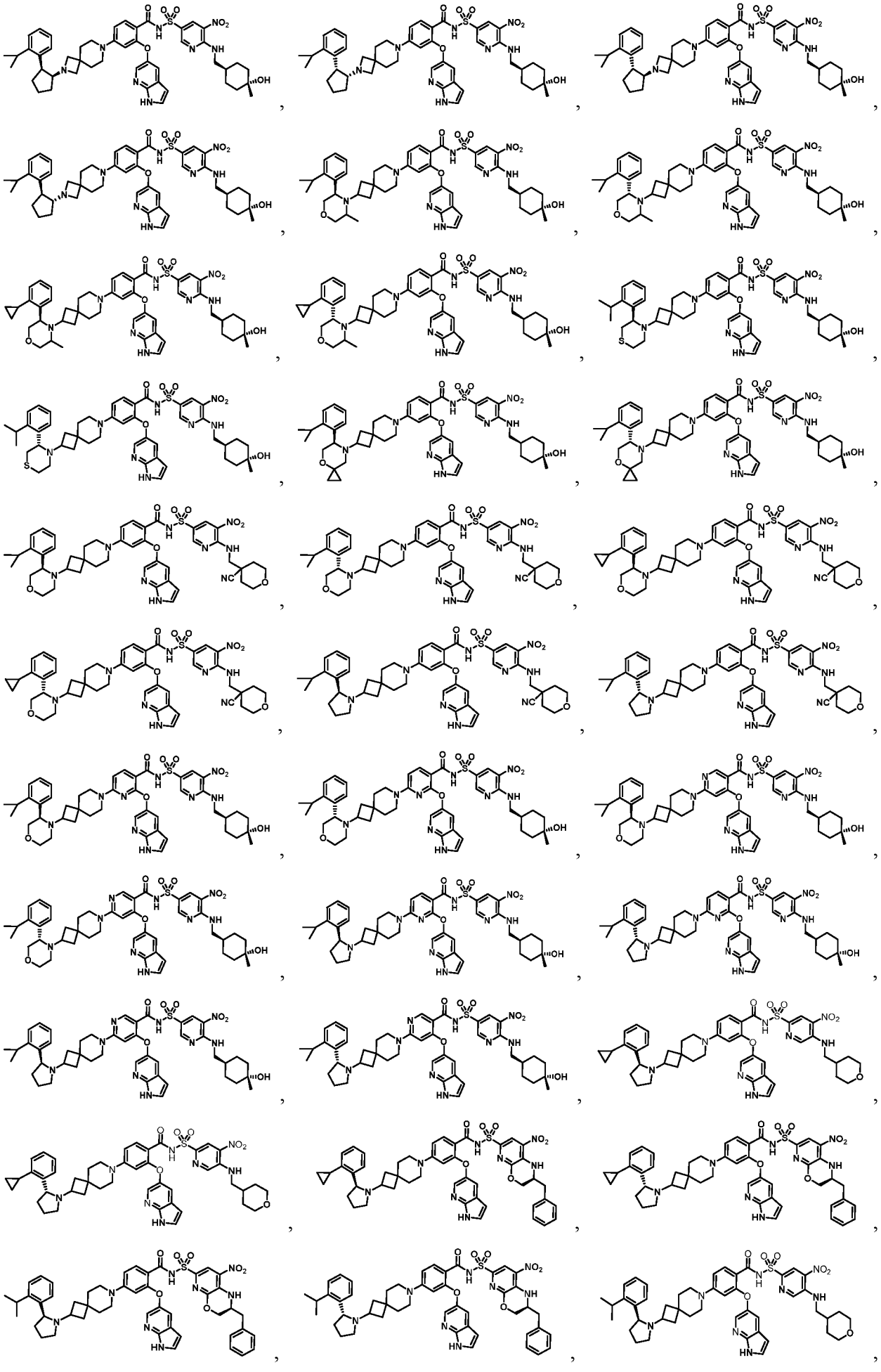

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

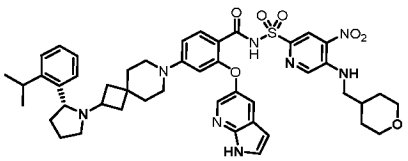
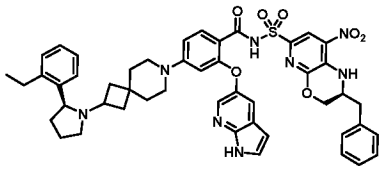
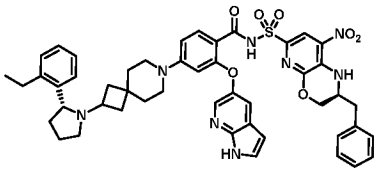
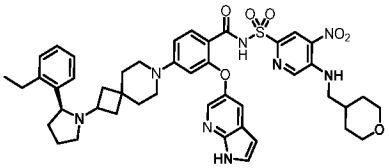
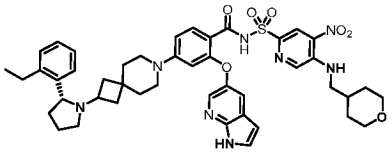
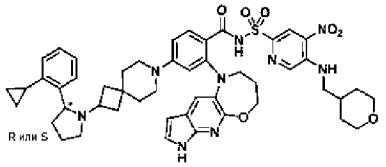
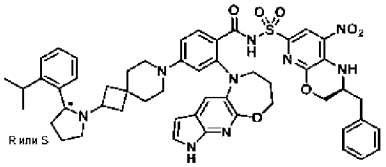
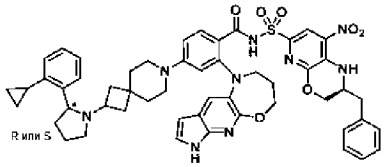
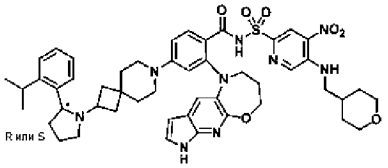
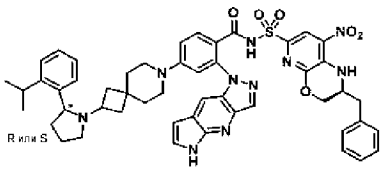
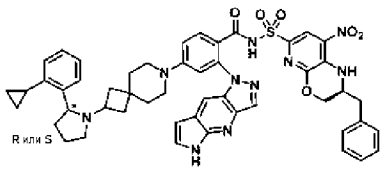
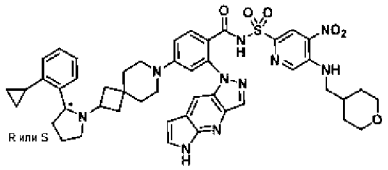
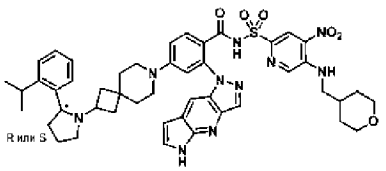
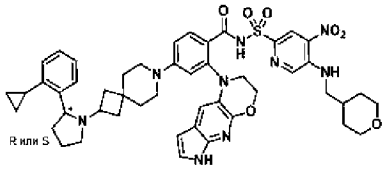
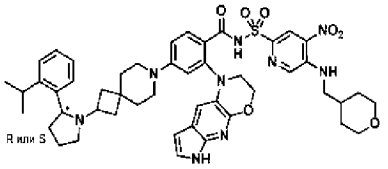
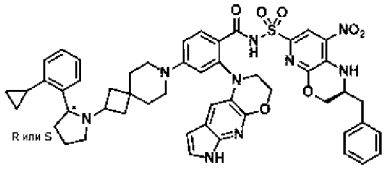
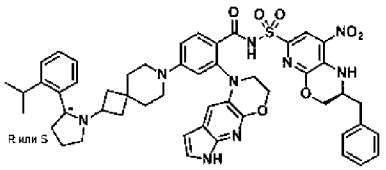
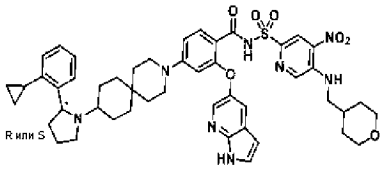
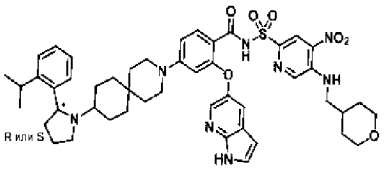
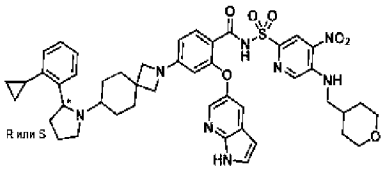
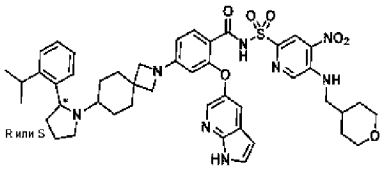
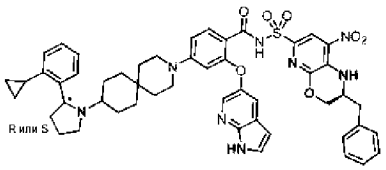
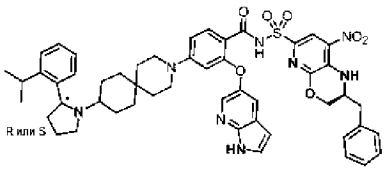
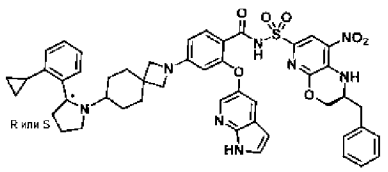
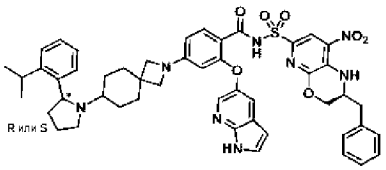
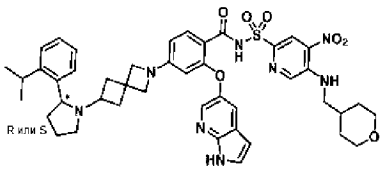
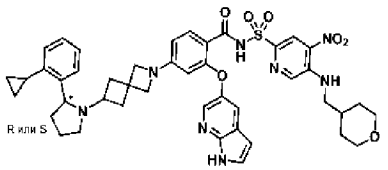
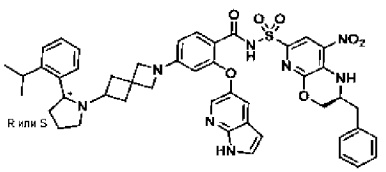
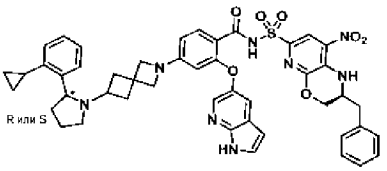
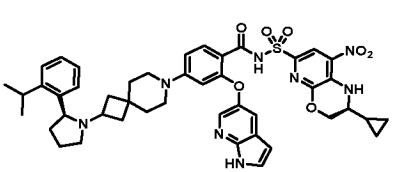
,

,

,



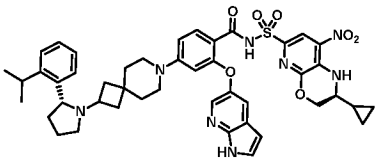
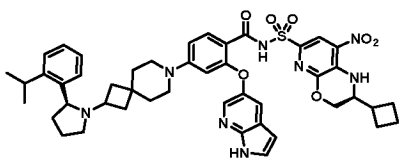
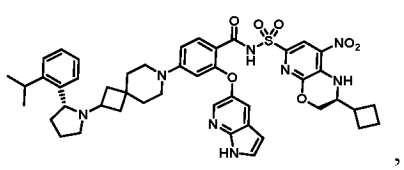
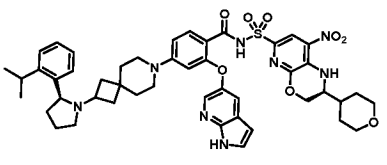
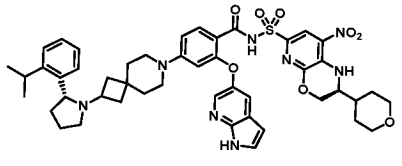
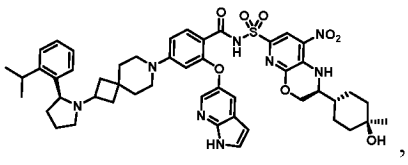
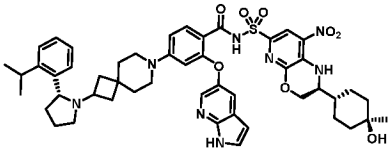
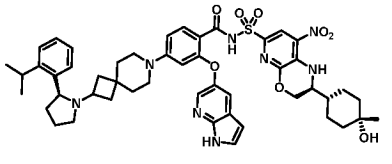
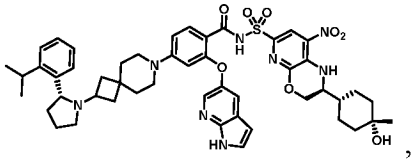
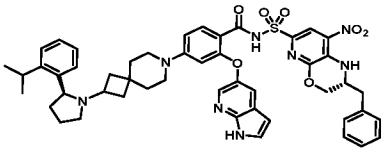
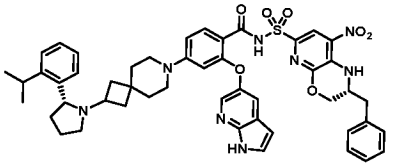
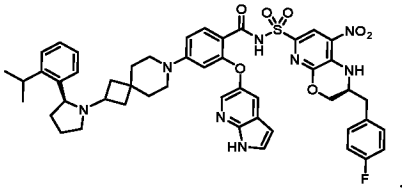
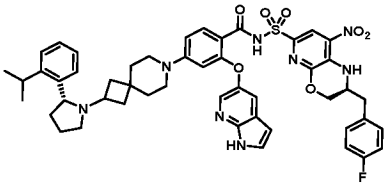
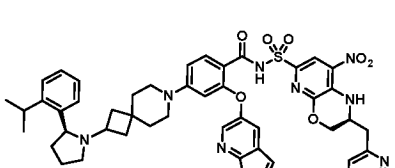
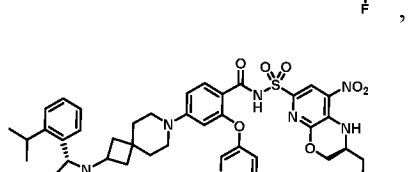
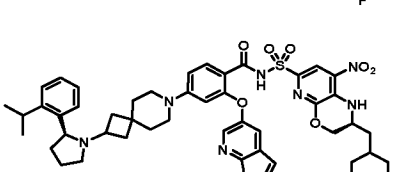
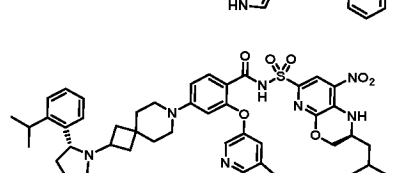
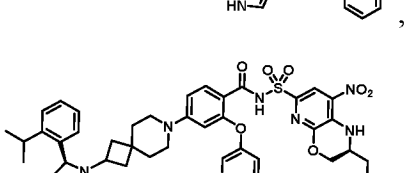
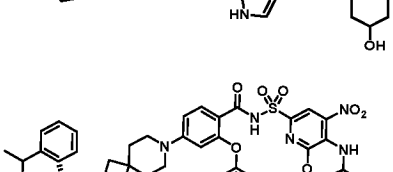
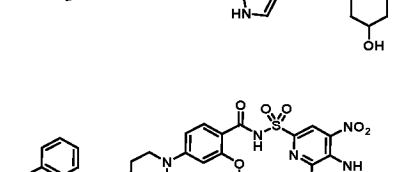
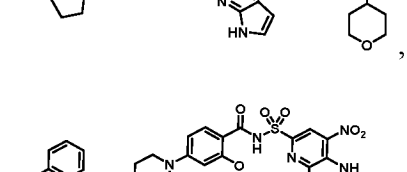
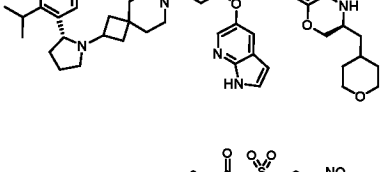
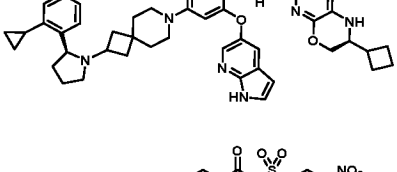
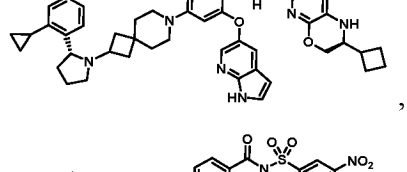
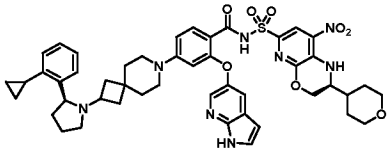
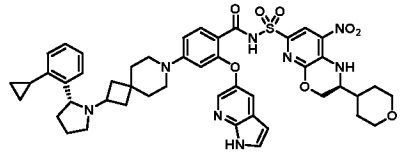
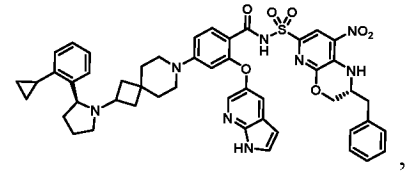
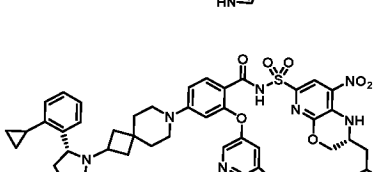
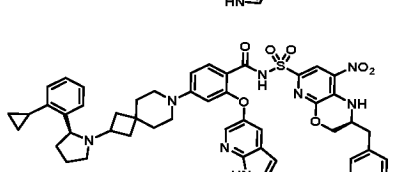
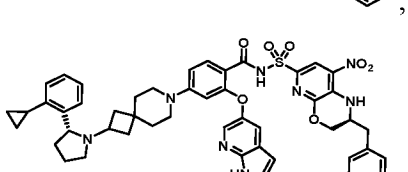
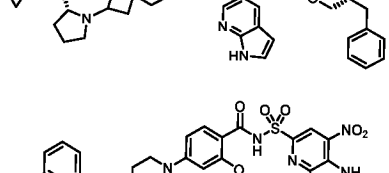
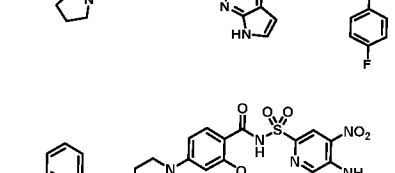
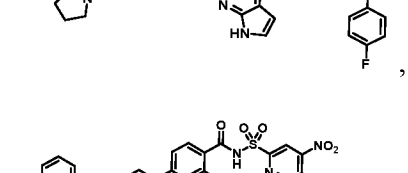
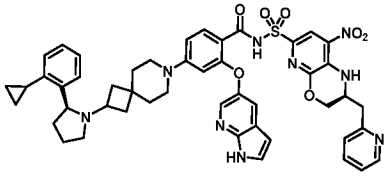
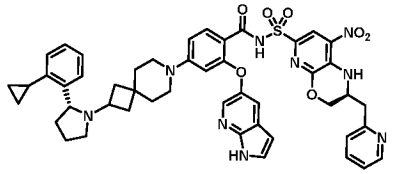
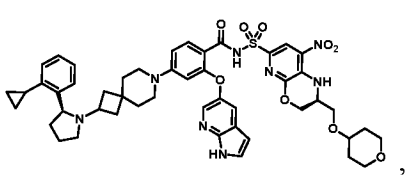
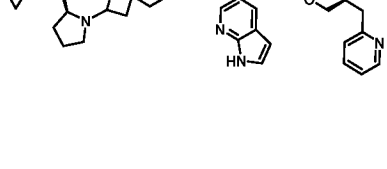
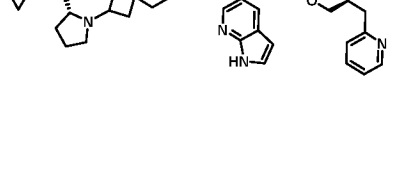



,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

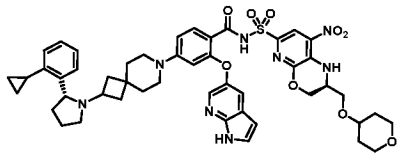
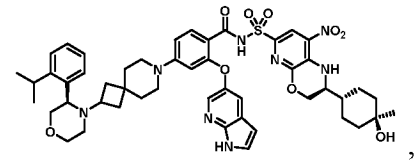
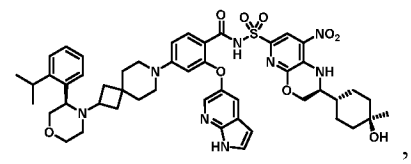
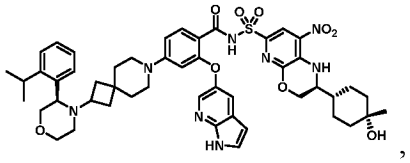
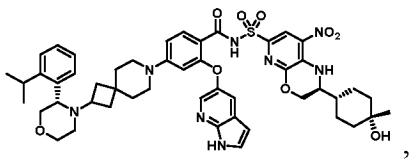
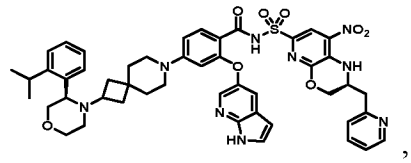
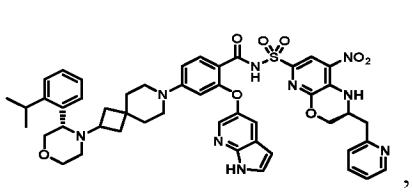
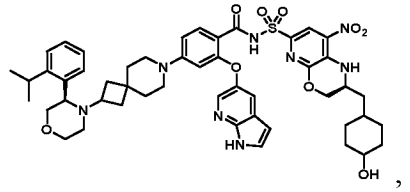
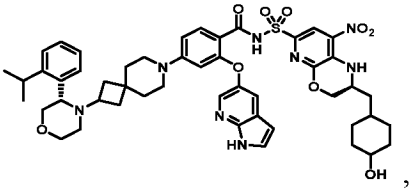
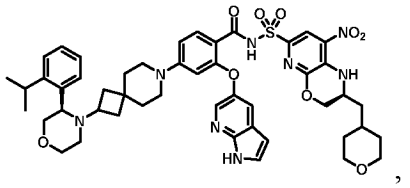
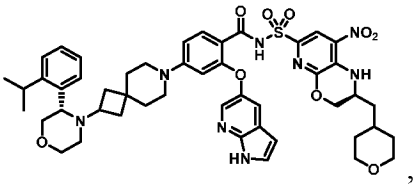
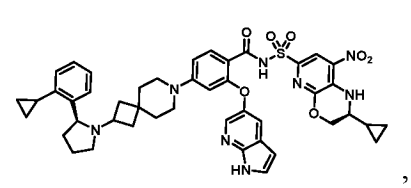
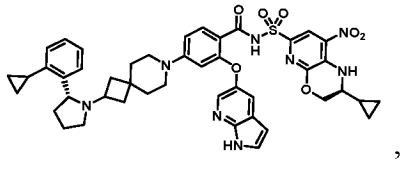
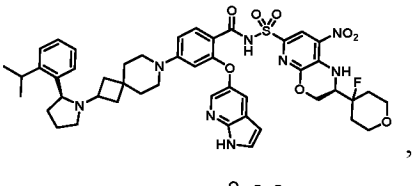
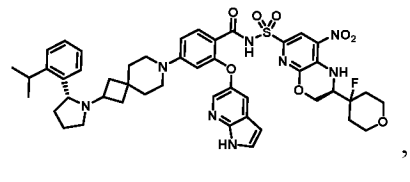
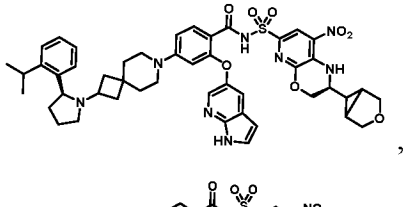
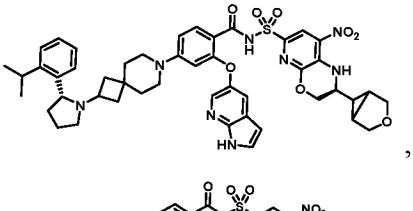
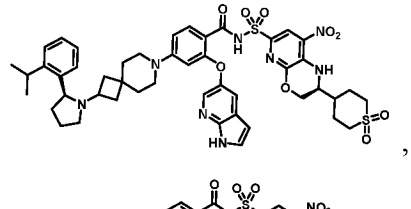
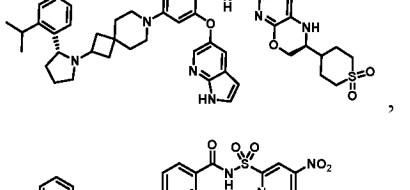
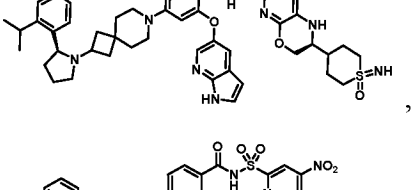
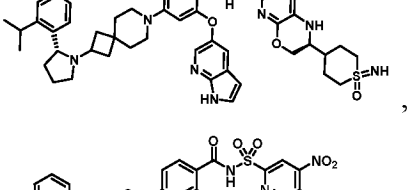
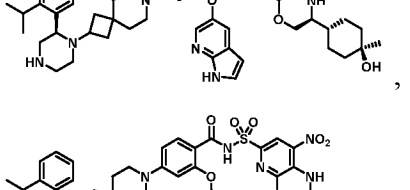
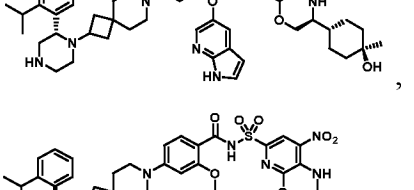
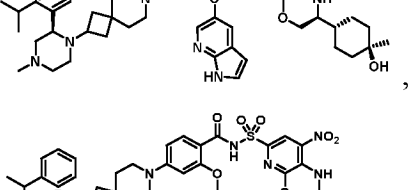
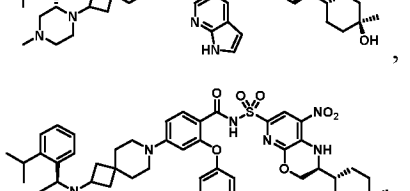
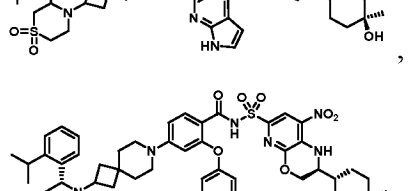
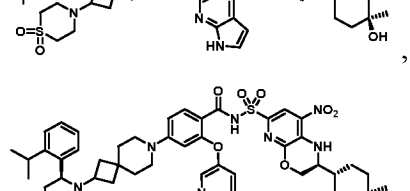
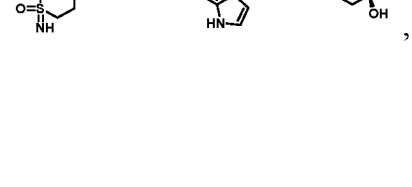
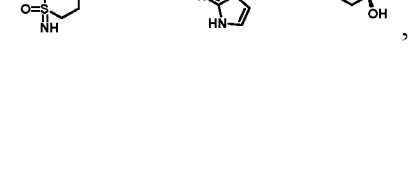
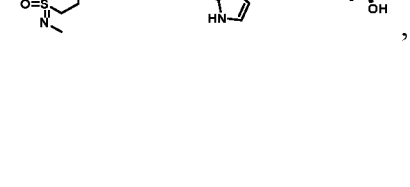
,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

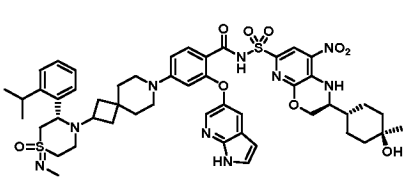
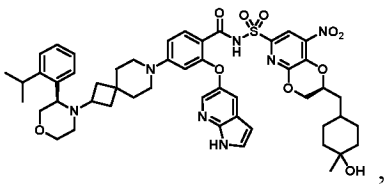
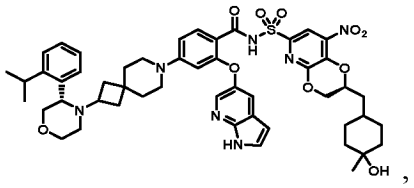
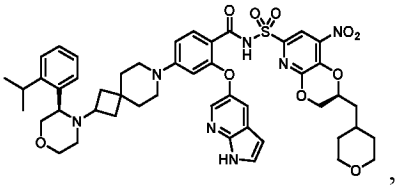
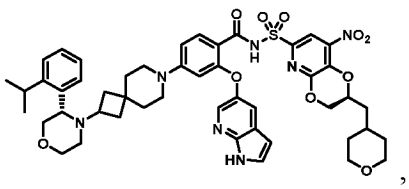
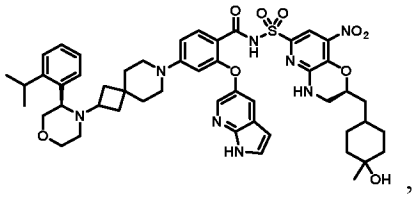
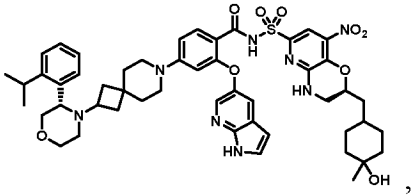
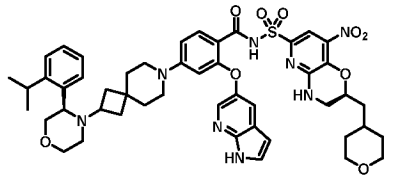
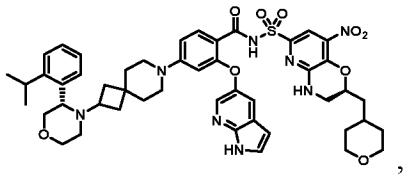
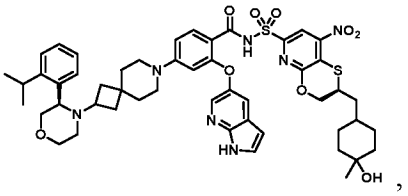
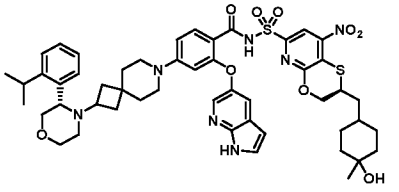
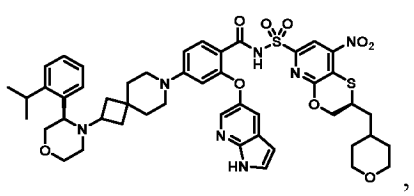
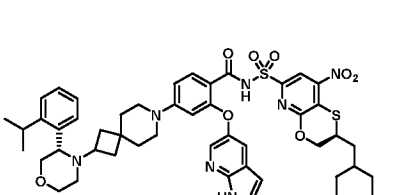
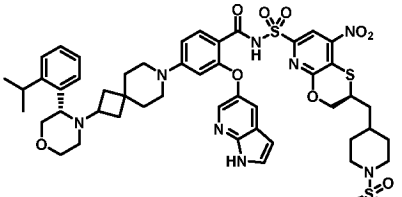
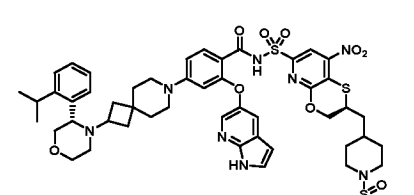
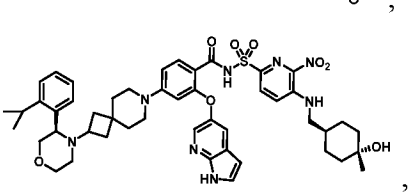
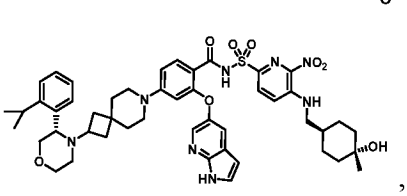
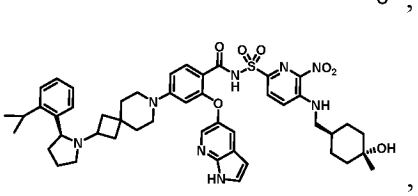
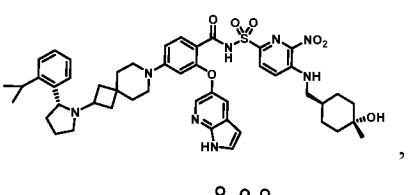
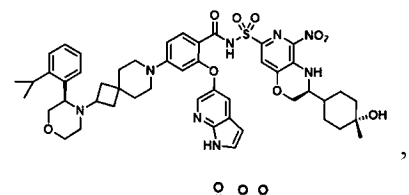
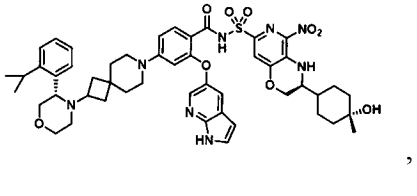
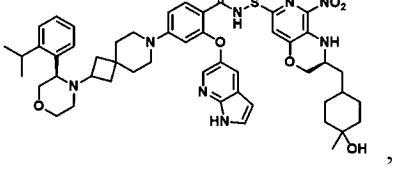
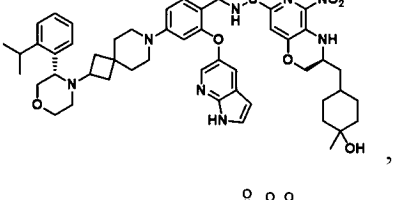
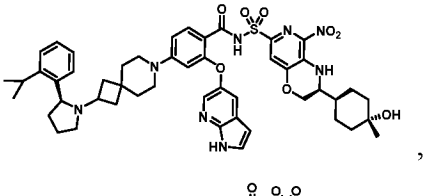
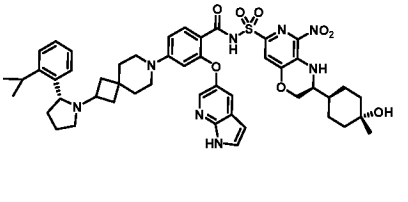
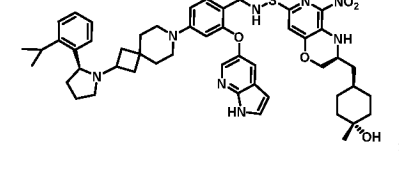
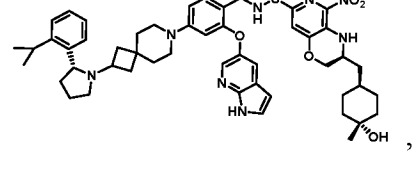
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

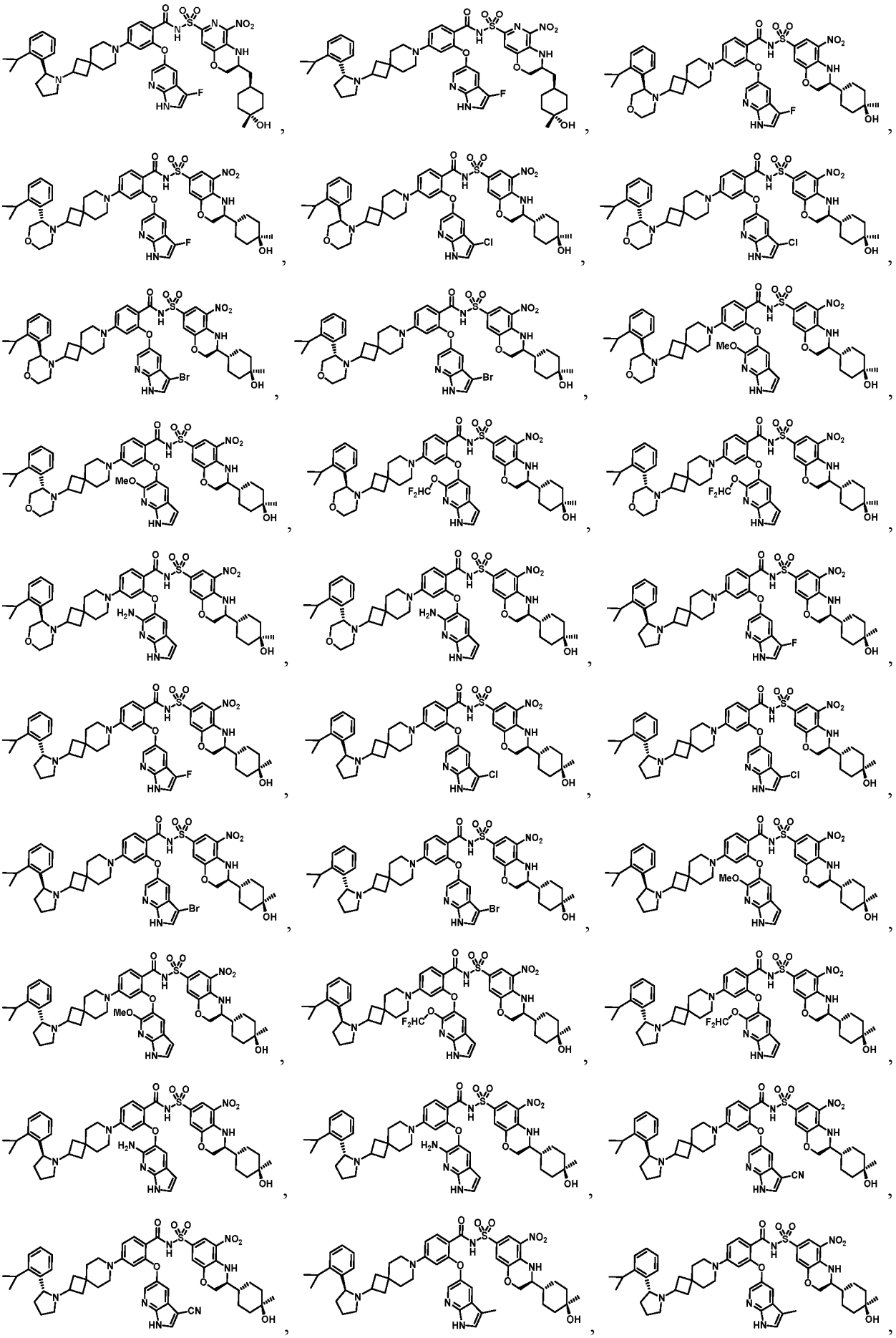
,

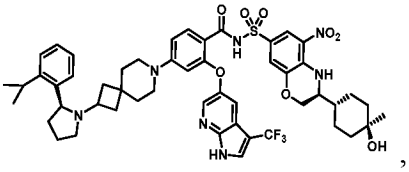
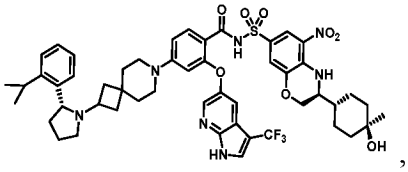
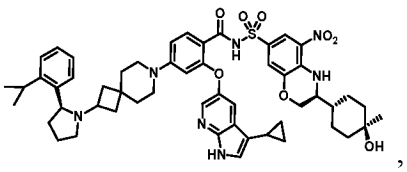
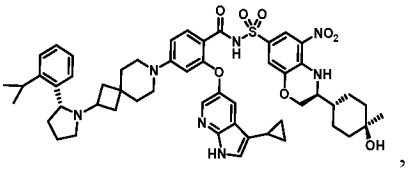
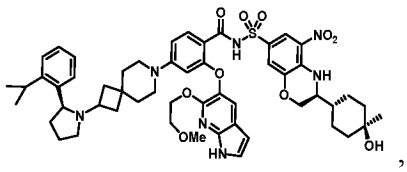
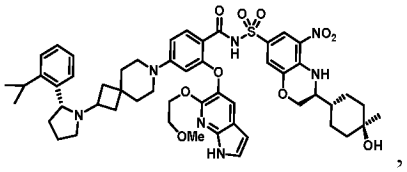
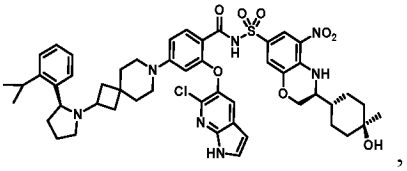
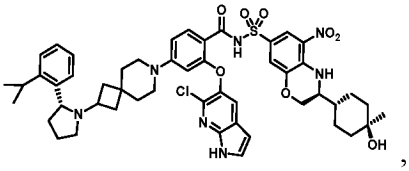
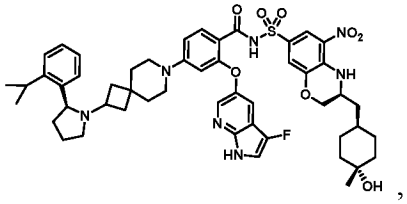
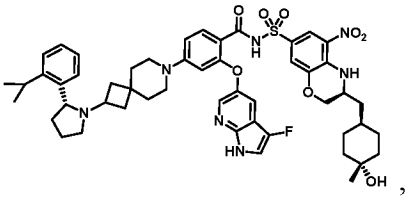
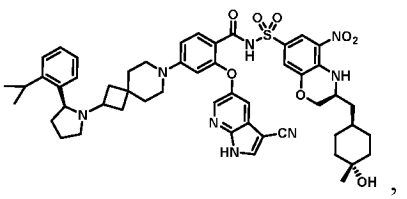
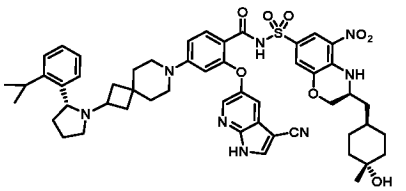
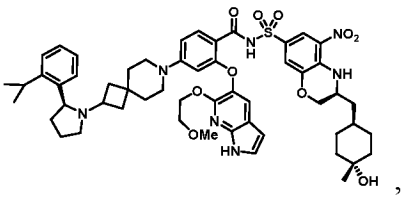
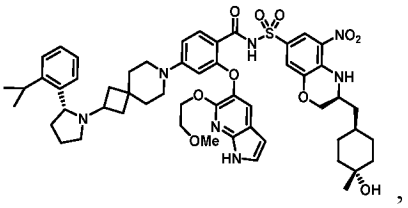
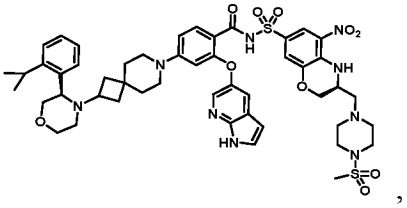
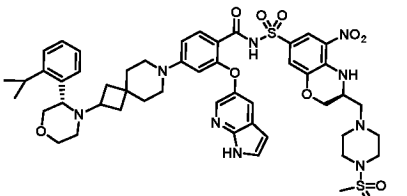
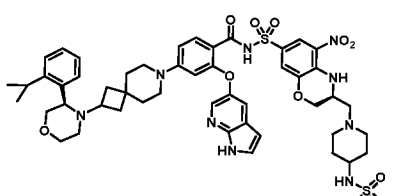
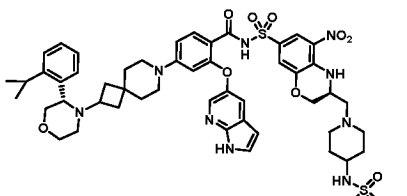
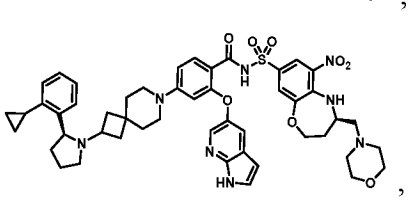
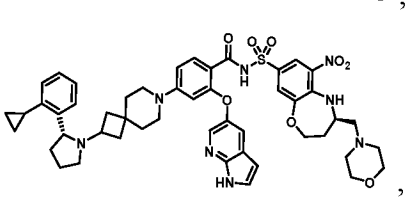
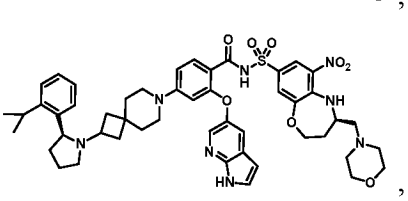
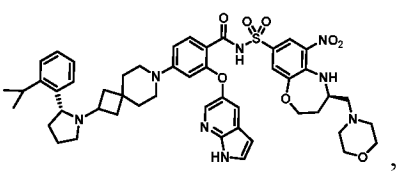
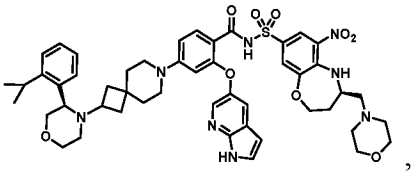
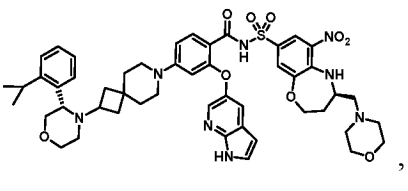
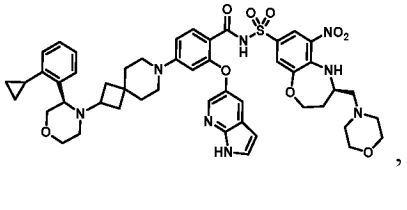
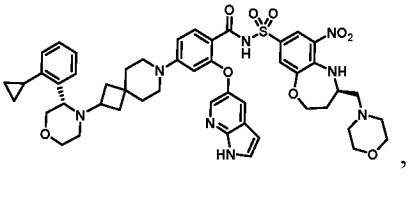
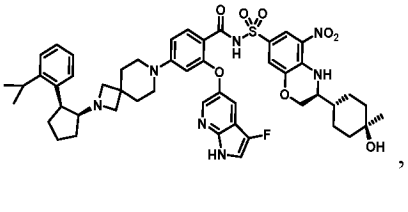

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

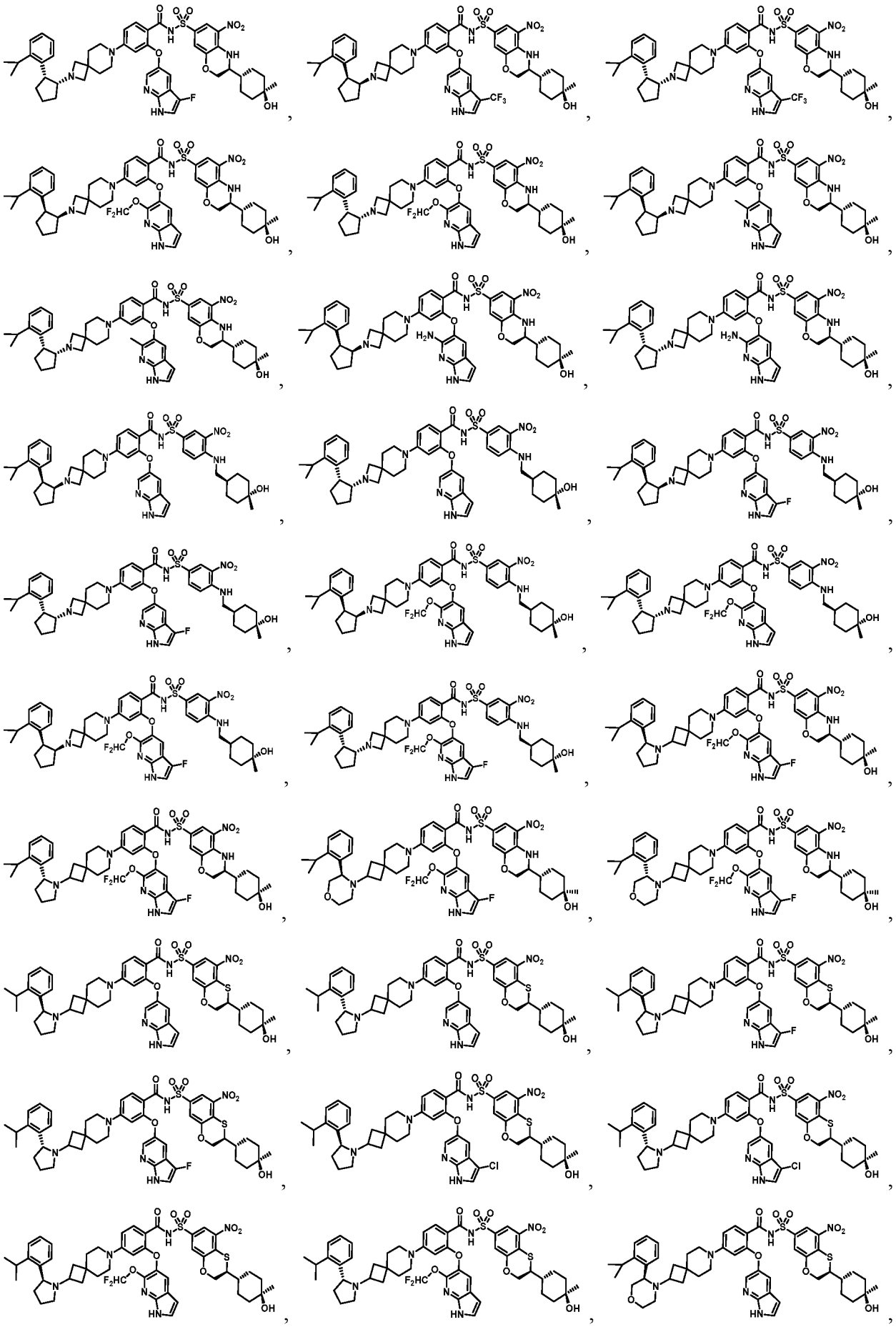


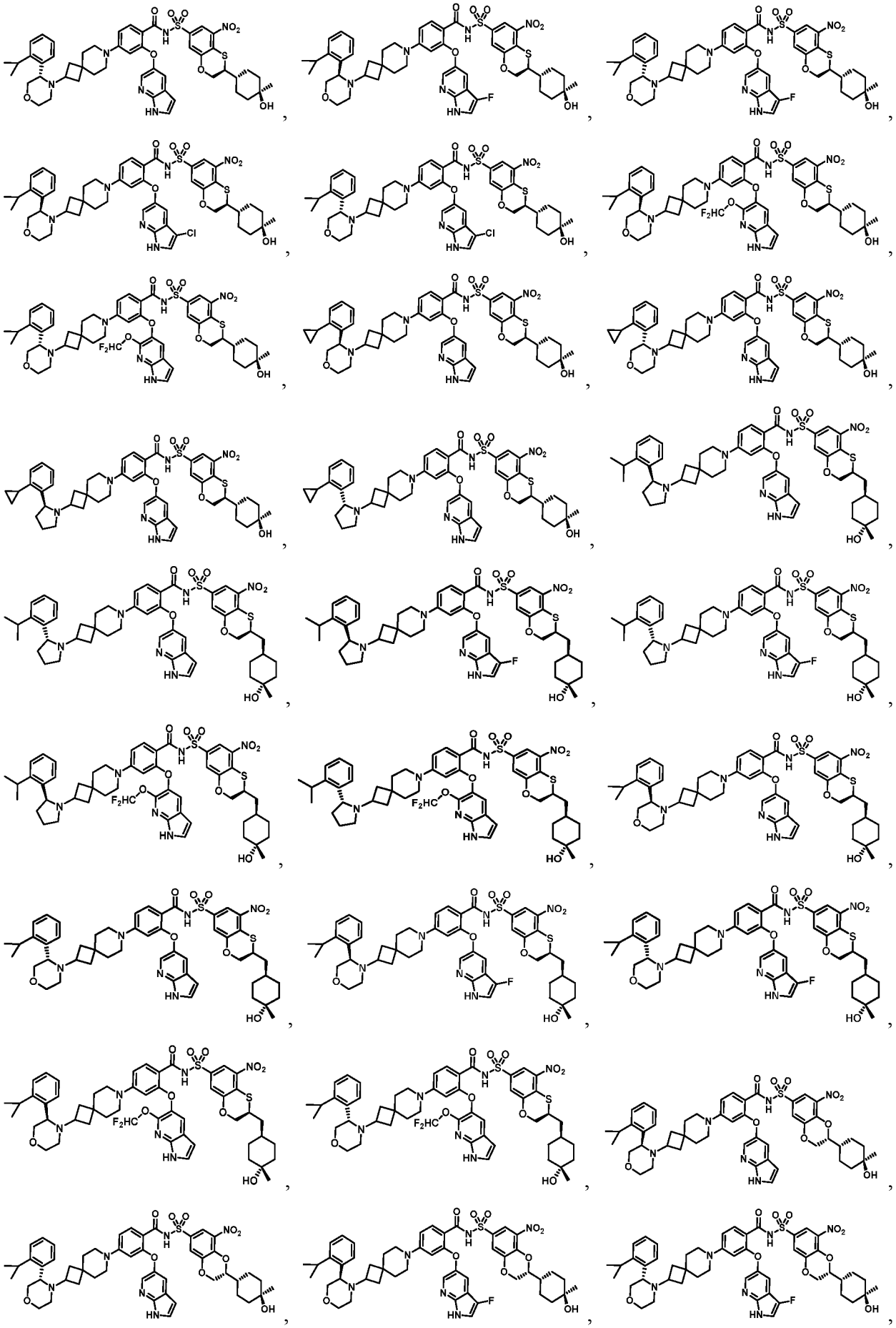

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

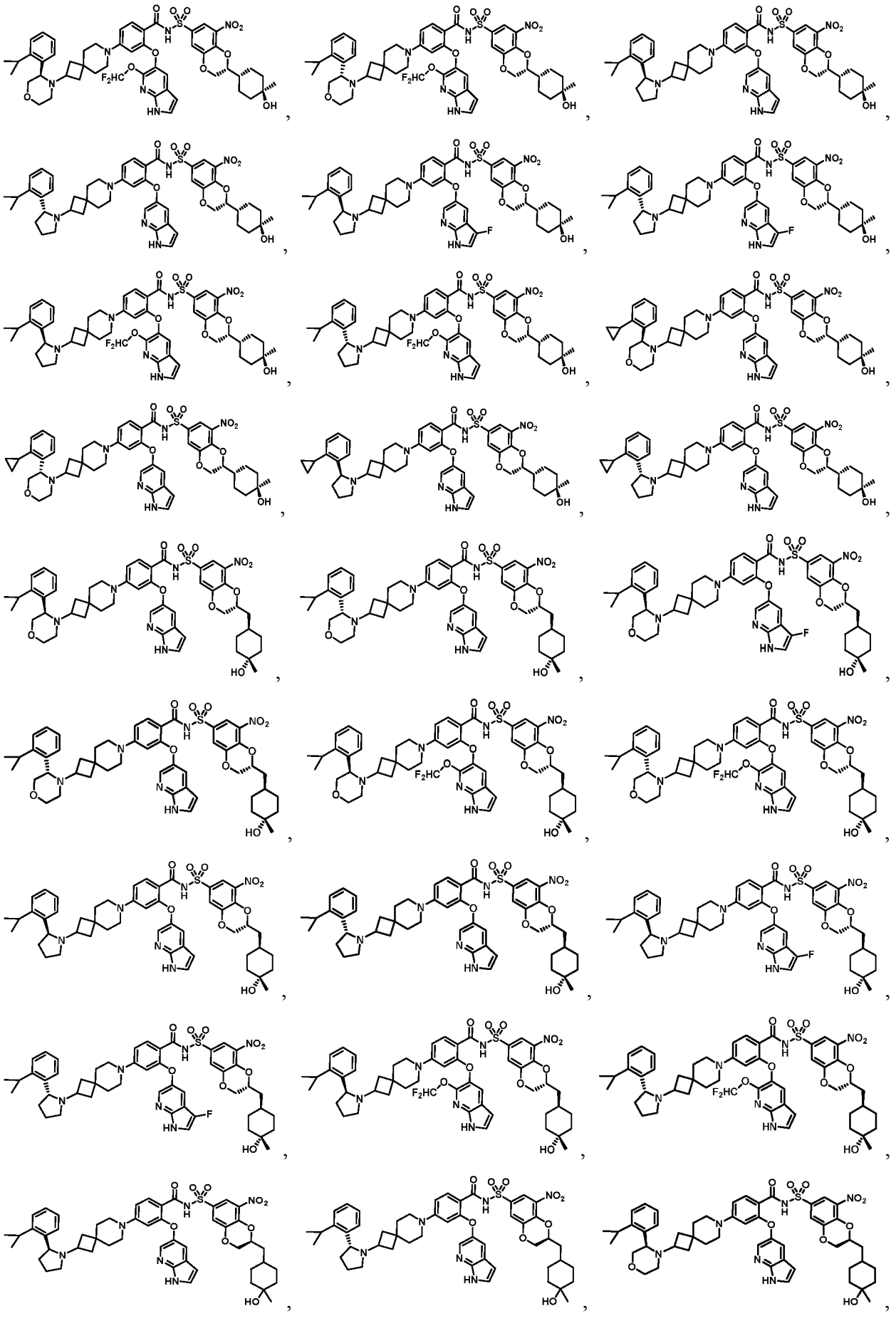
,

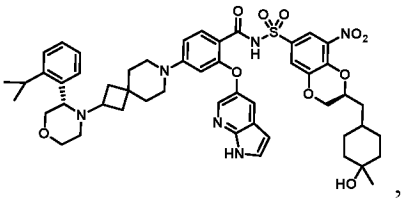
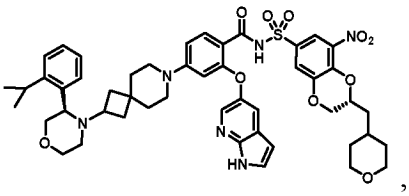
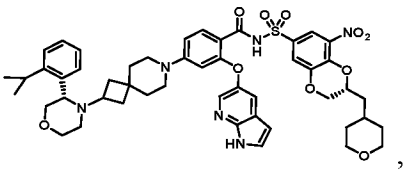
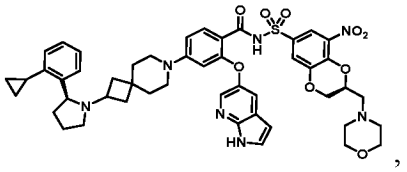
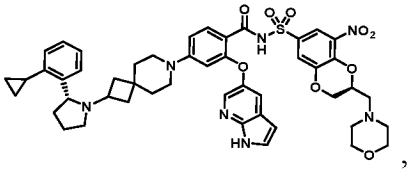
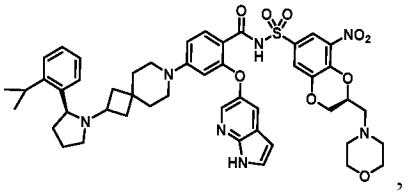
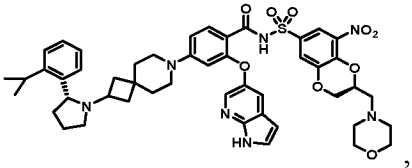
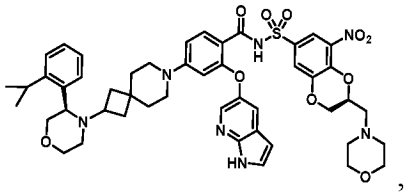
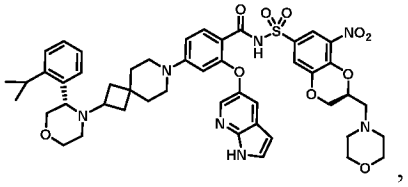
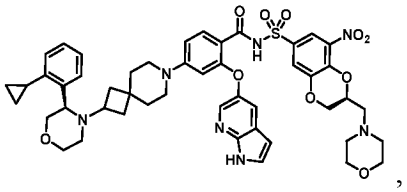
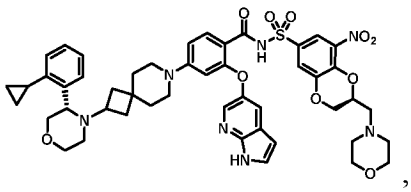
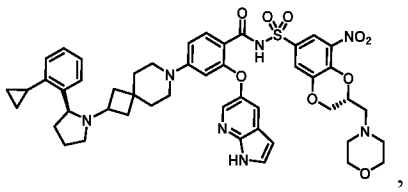
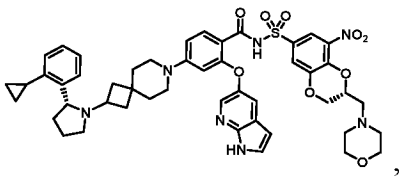
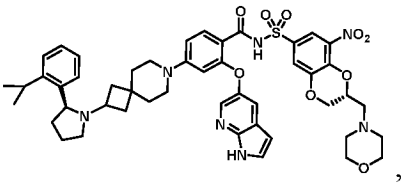
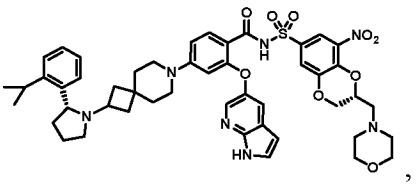
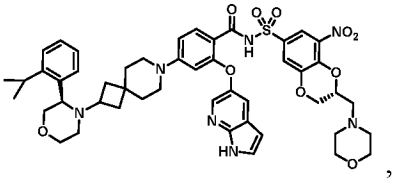
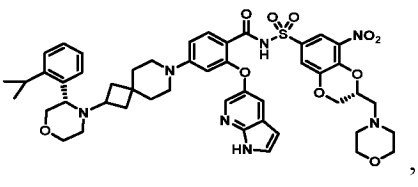
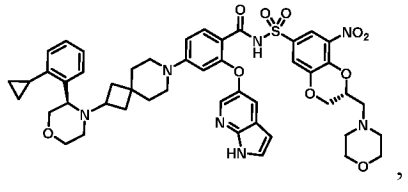
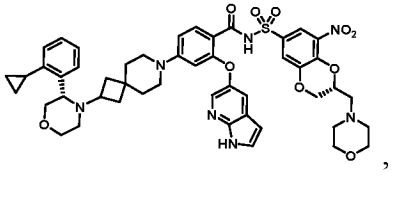
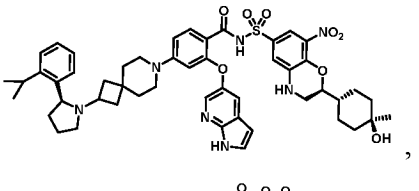
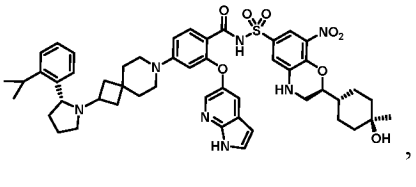
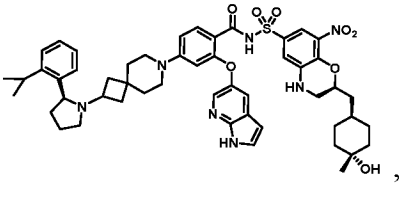
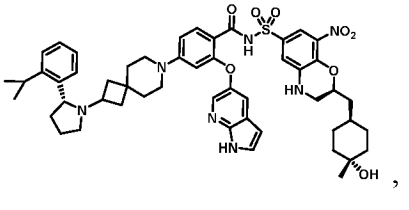
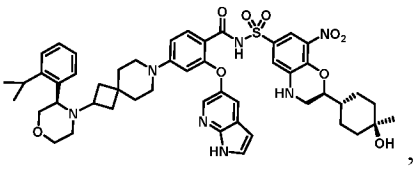
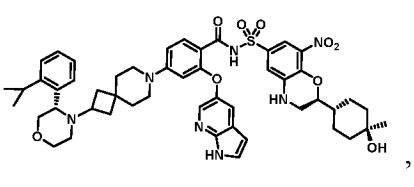
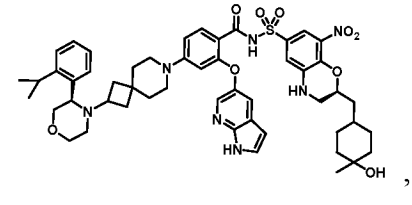
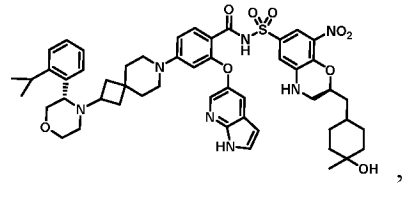
,

,





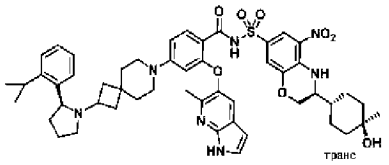
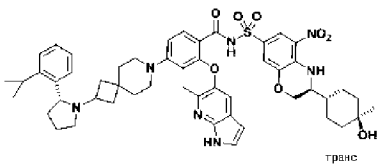
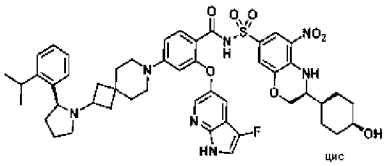
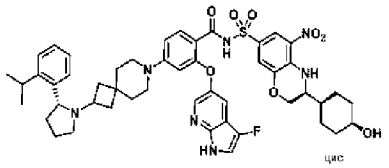
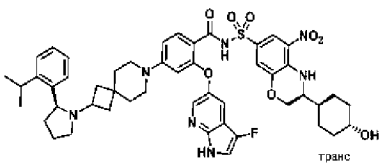
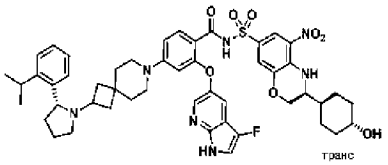
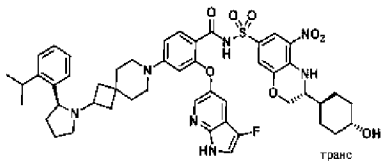
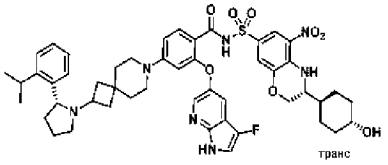
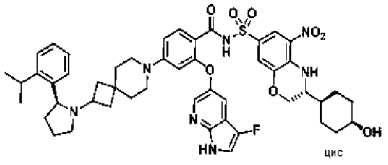
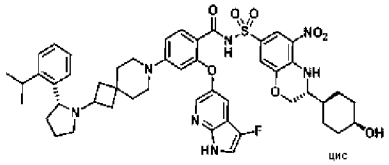
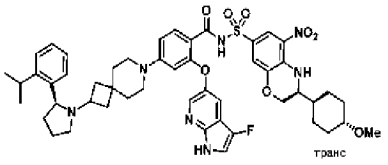
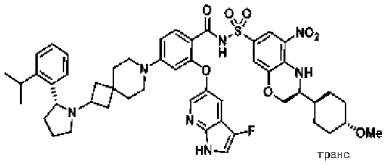
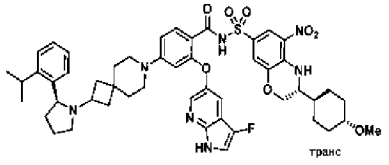
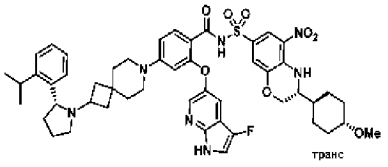
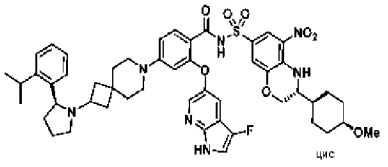
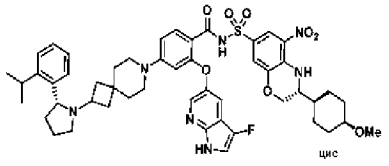
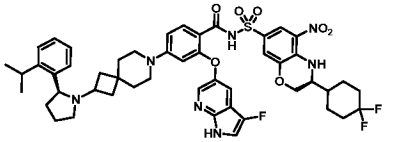
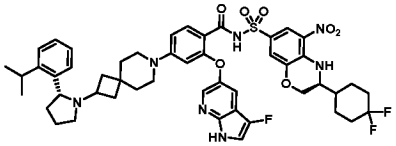
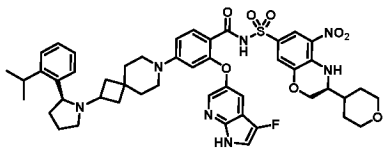
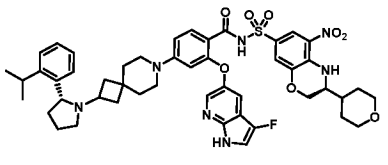
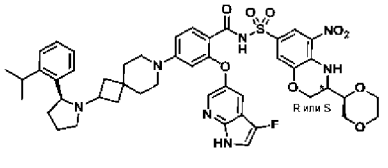
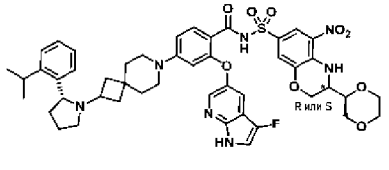
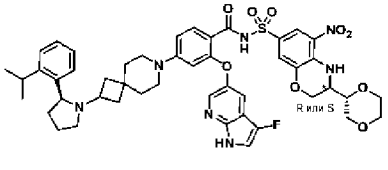
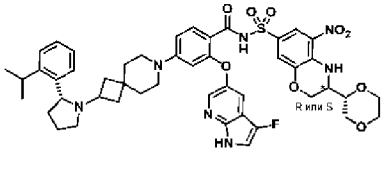
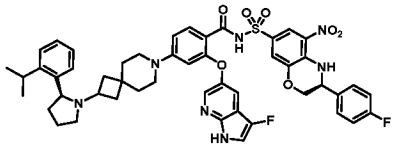
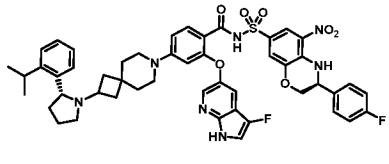
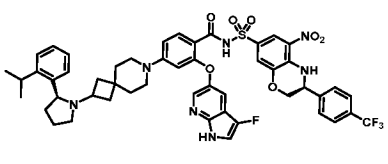
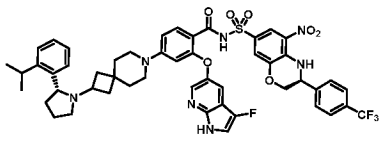
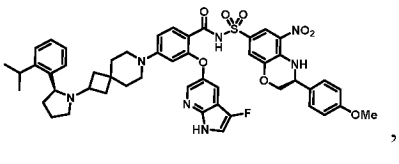
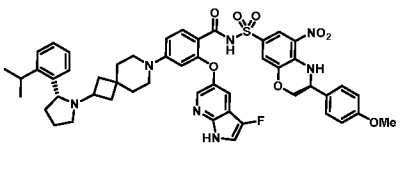


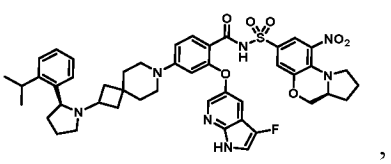
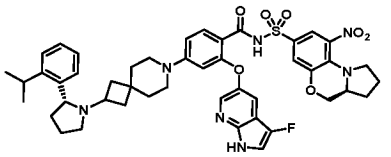
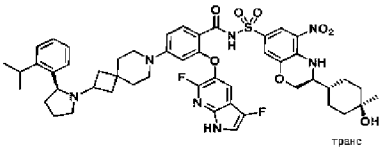
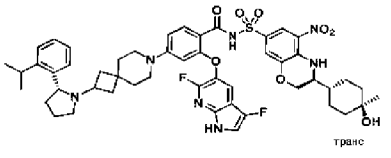
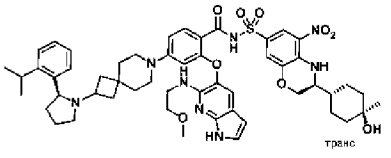
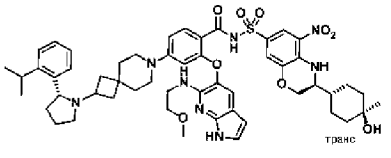
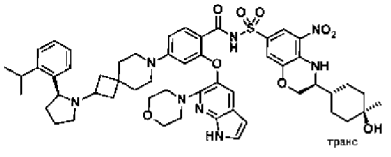
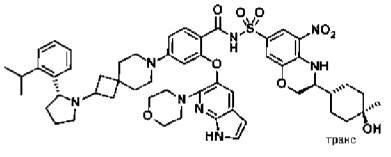
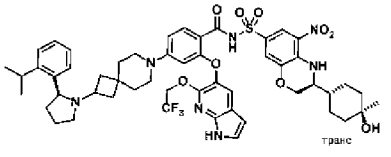
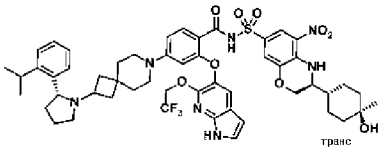
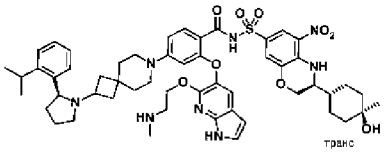
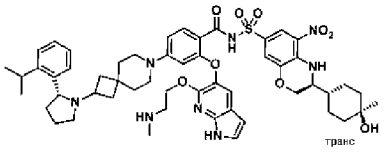
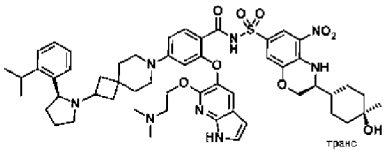
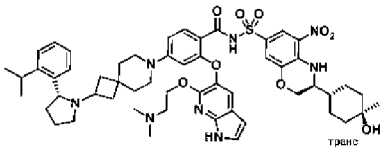
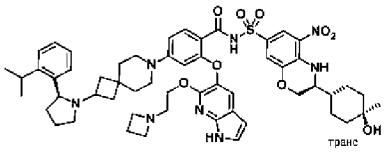
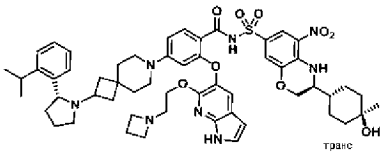
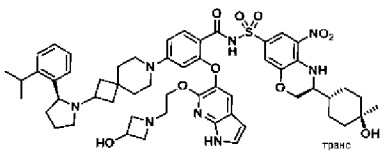
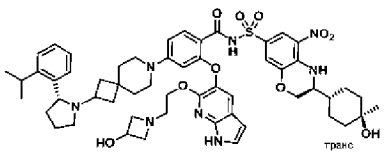
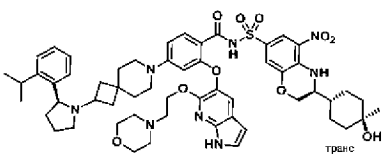
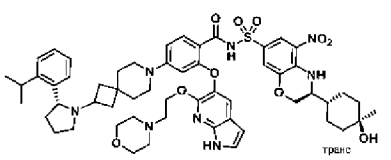
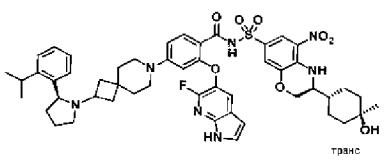
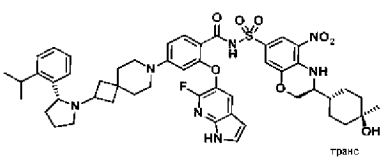
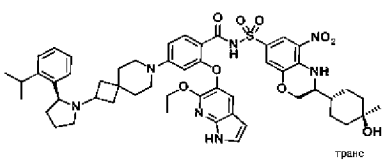
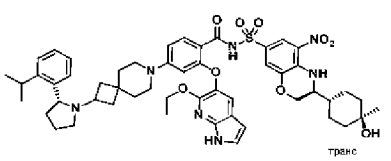
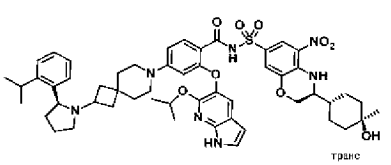
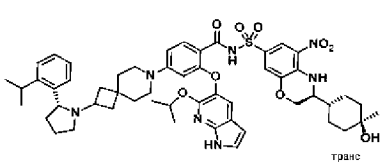
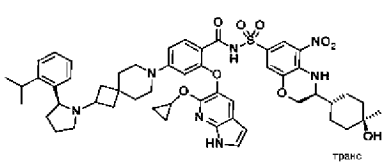
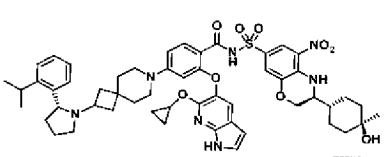
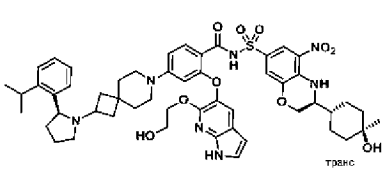
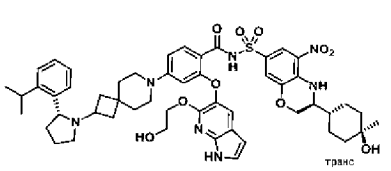

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

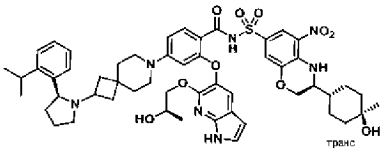
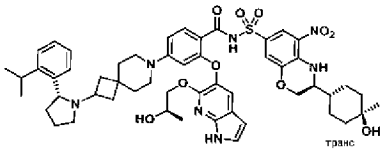
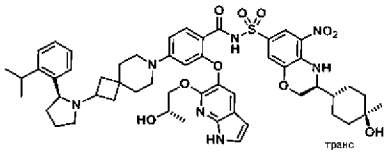
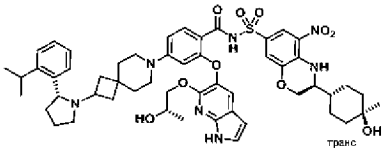
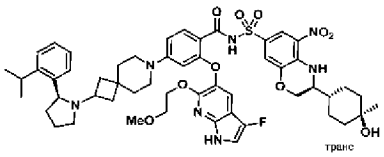
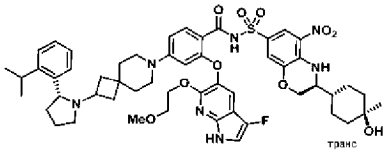
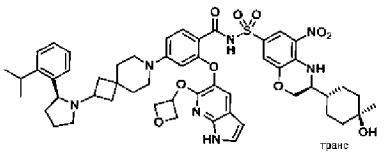
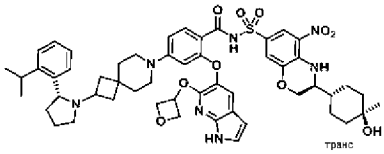
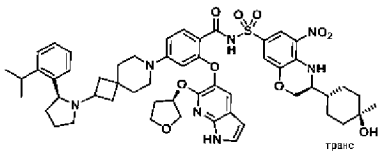
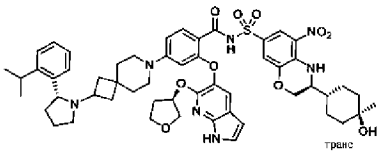
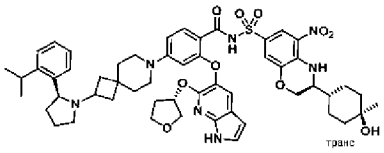
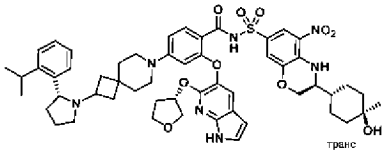
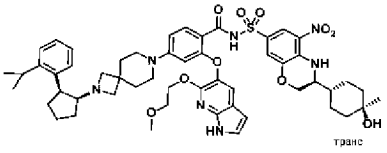
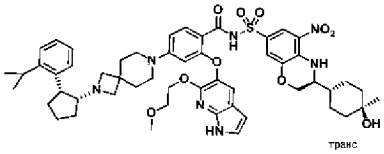
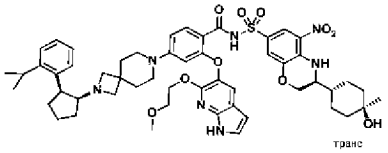
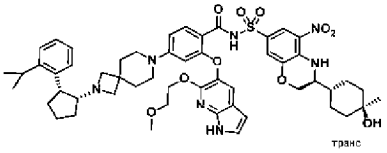
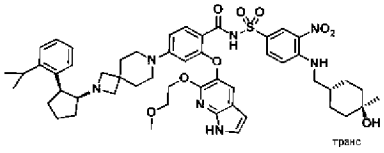
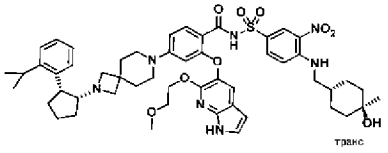
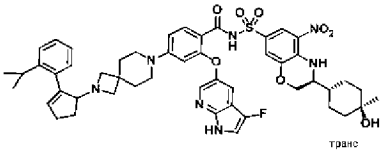
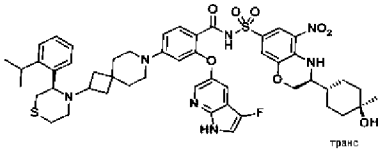
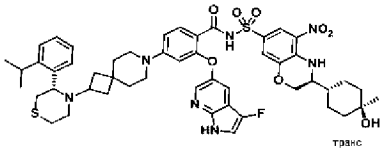
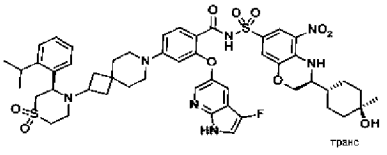
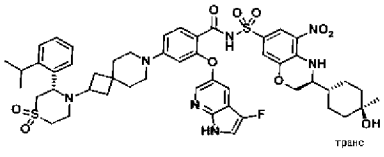
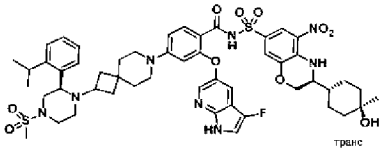
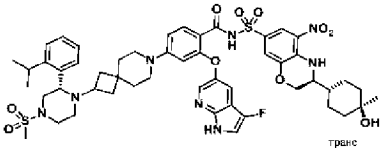
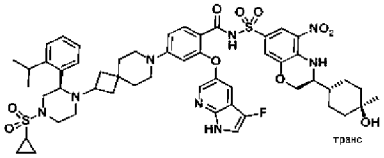
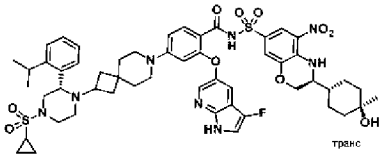
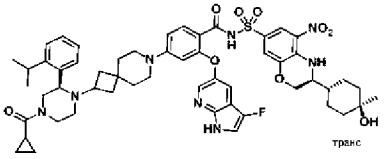
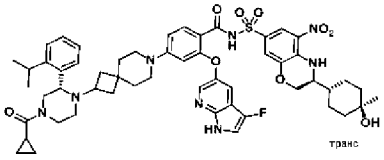
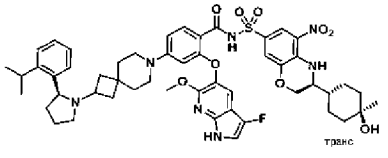

транс ,

транс ,

цис ,

цис ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

цис ,

цис ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

цис ,

цис ,

,

,

,

R или S ,

R или S ,

R или S ,

R или S ,

R или S ,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

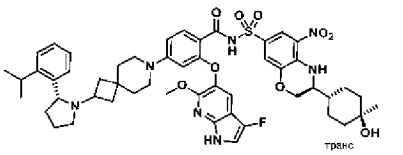
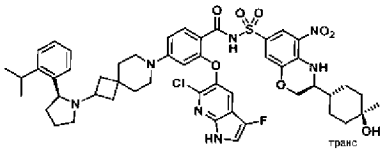
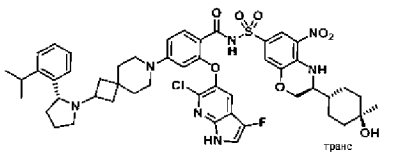
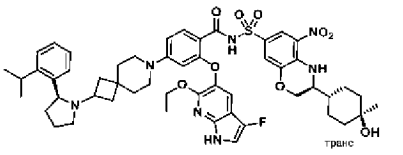
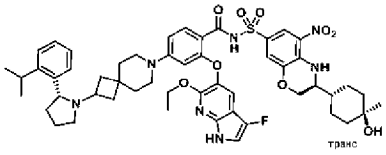
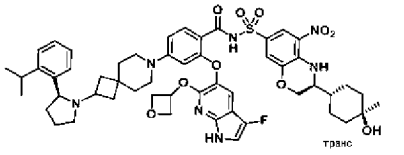
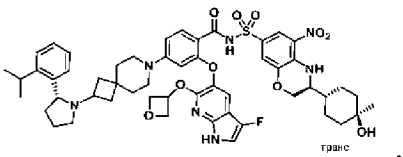
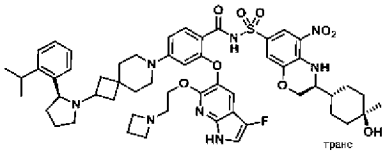
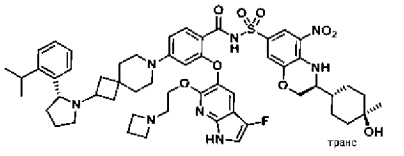
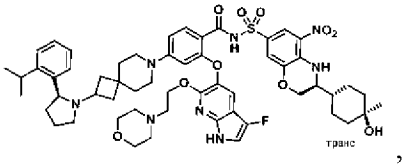
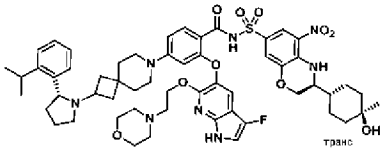
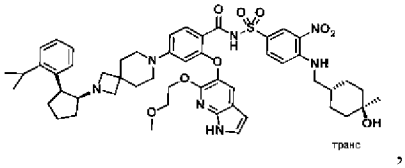
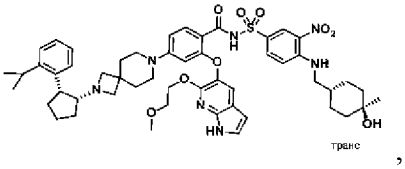
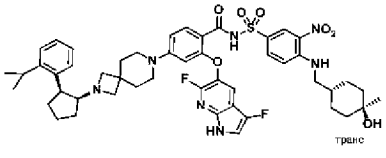
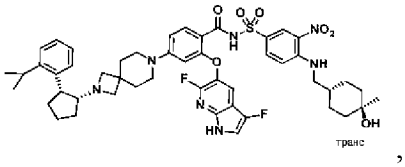
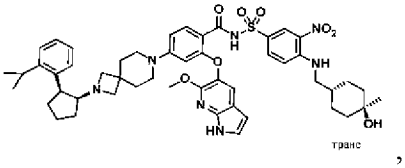
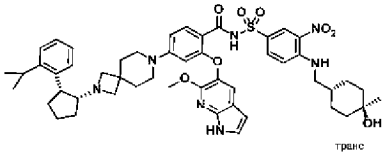
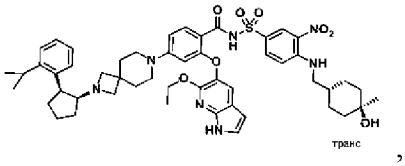
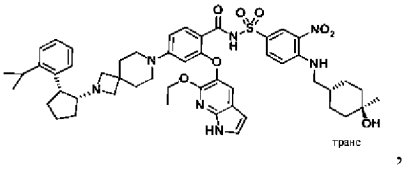
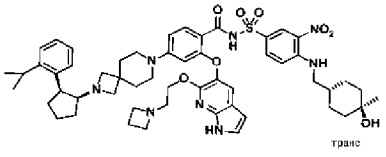
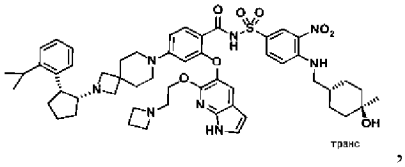
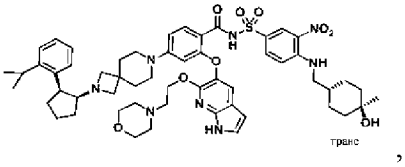
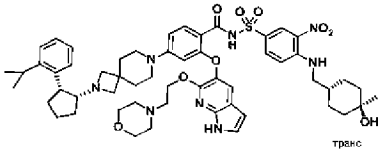
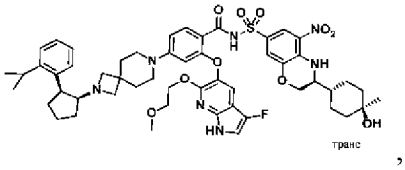
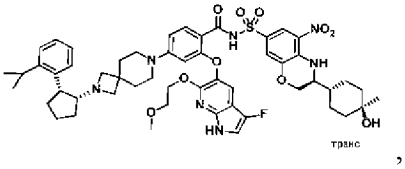
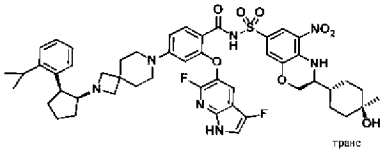
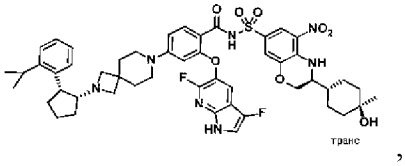
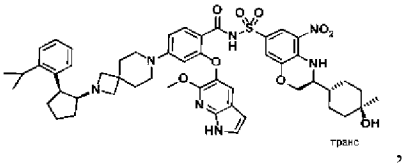
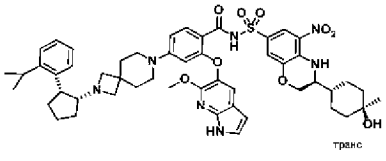
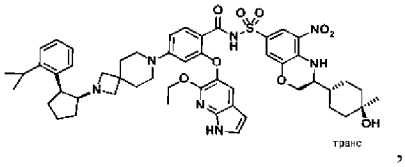
,


транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

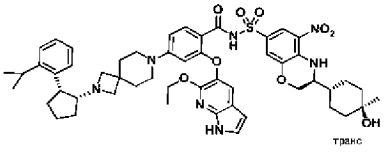
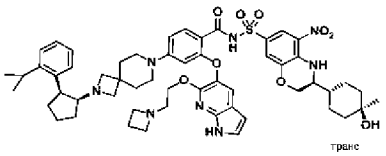
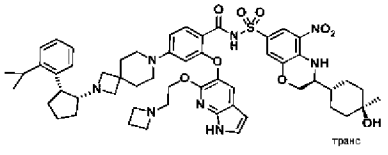
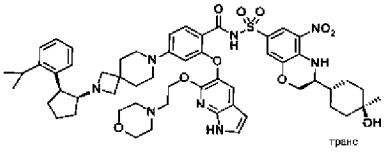
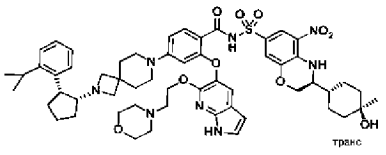
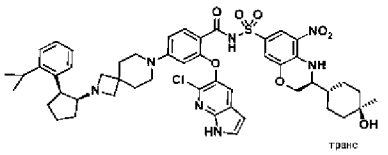
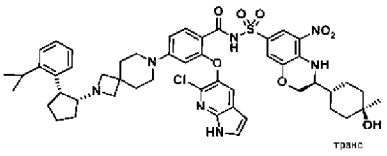
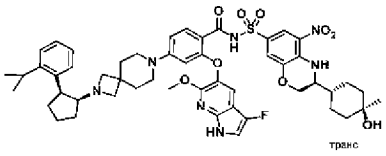
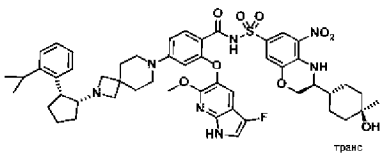
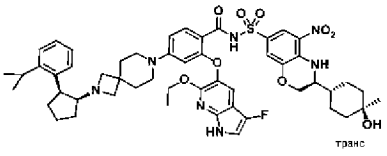
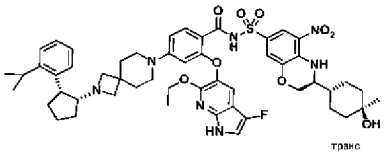
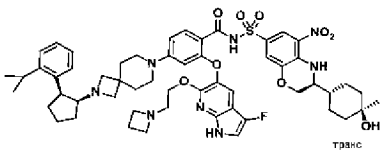
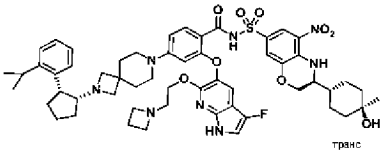
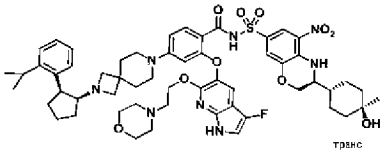
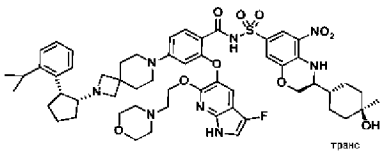
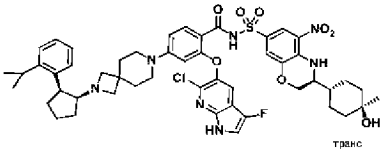
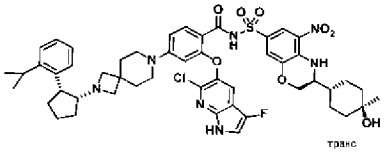
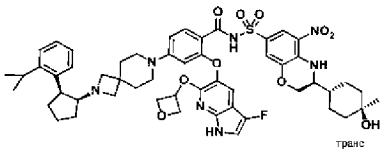
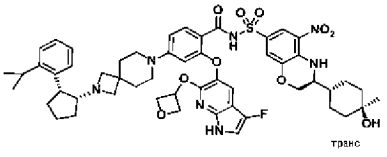
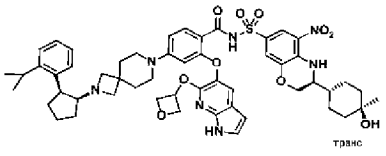
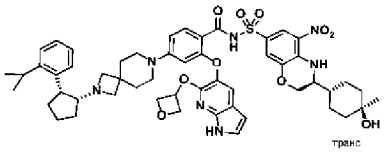
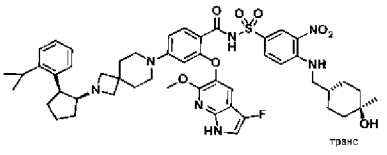
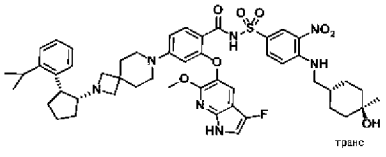
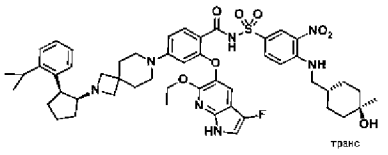
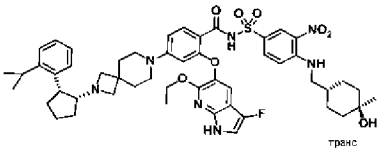
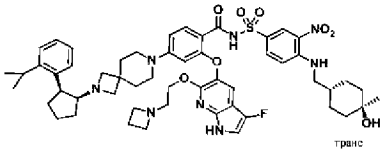
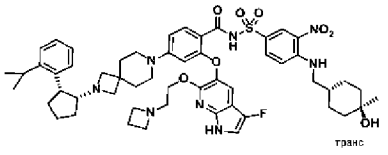
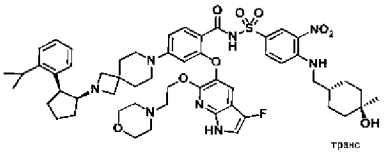
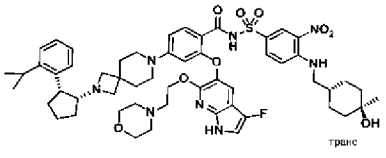
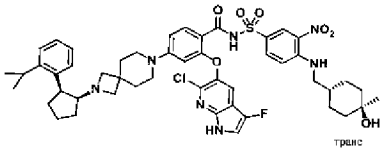
транс
,


транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

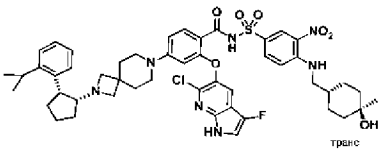
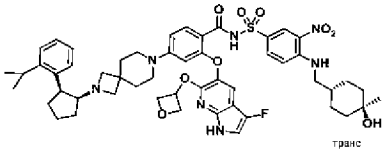
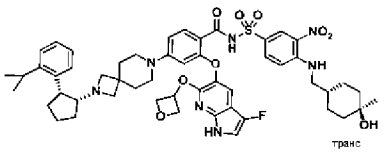
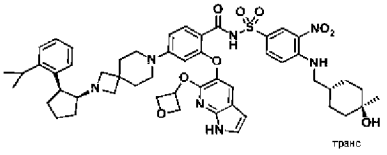
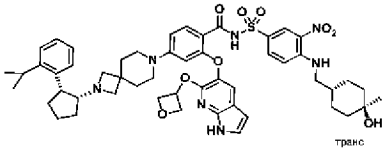
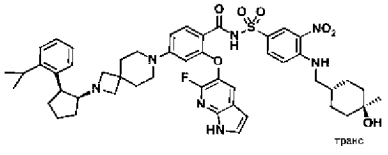
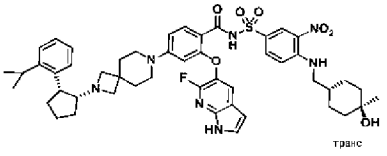
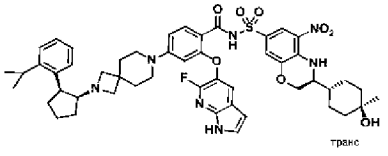
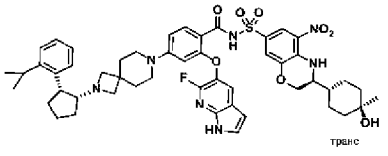
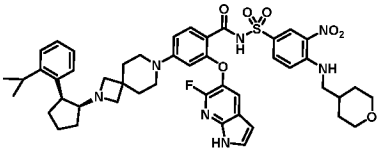
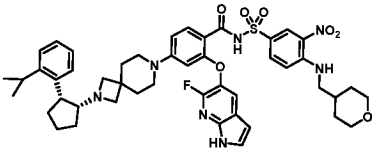
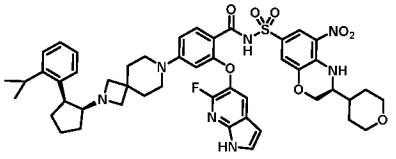
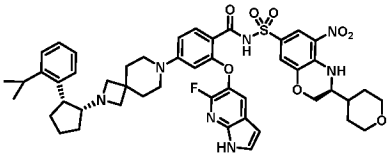
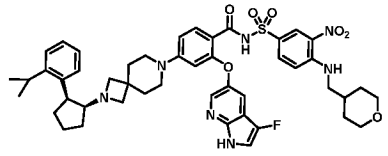
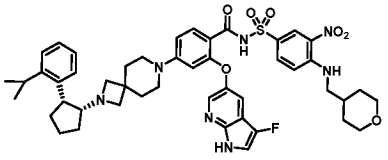
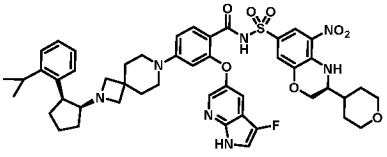
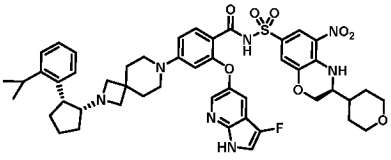
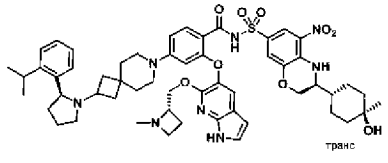
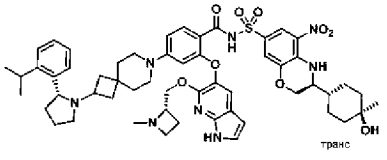
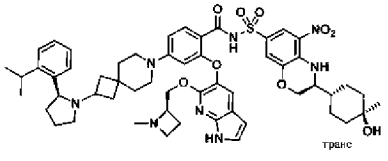
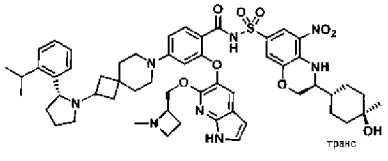
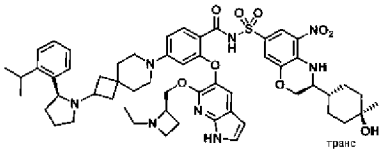
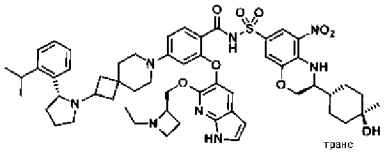
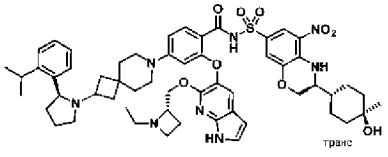
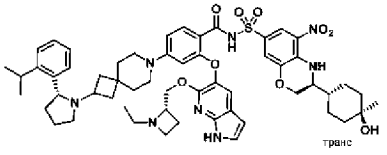
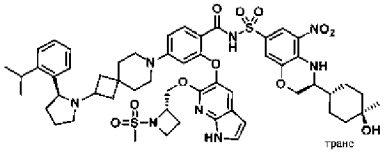
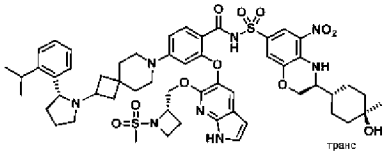
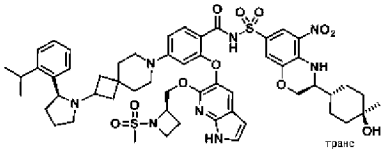
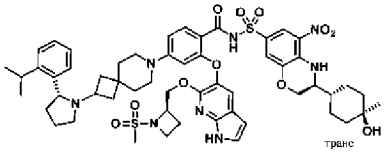
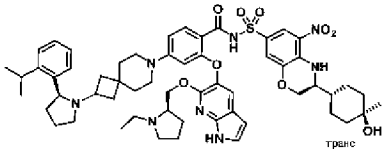
транс
,


транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

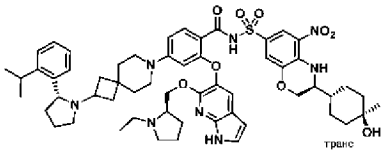
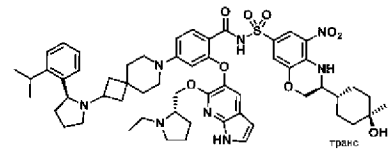
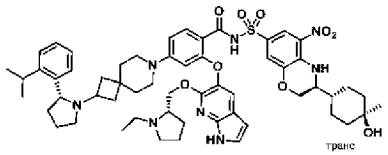
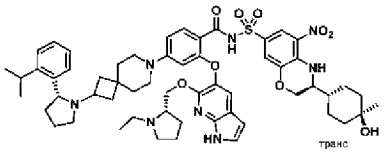
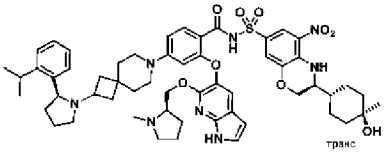
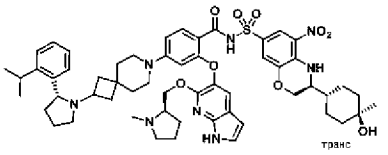
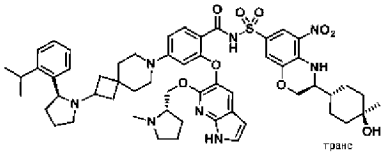
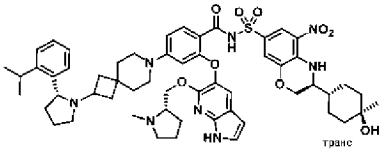
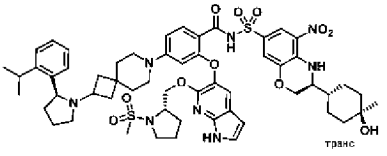
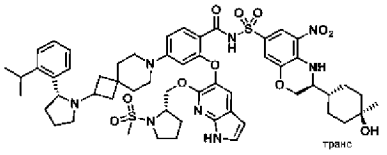
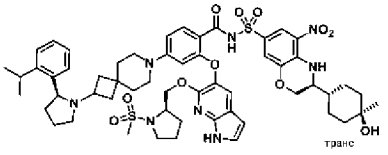
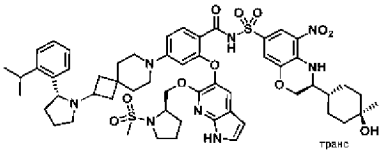
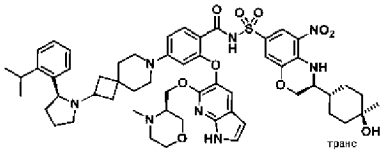
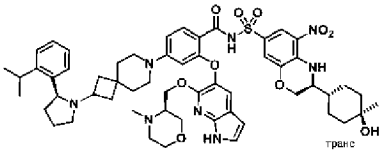
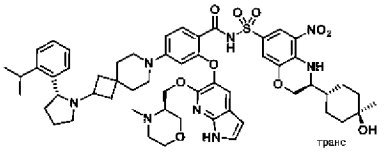
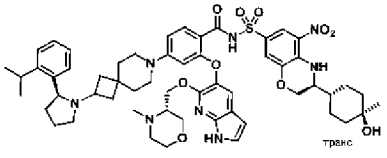
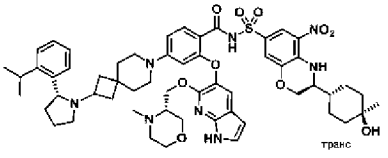
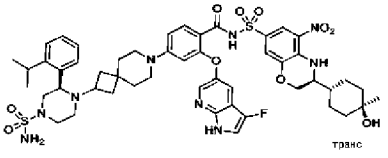
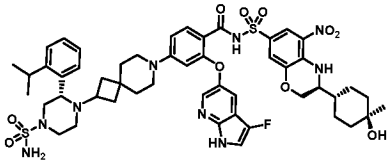
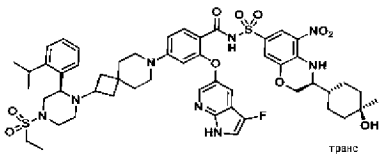
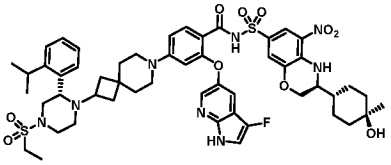
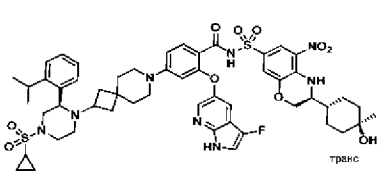
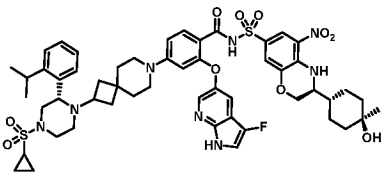
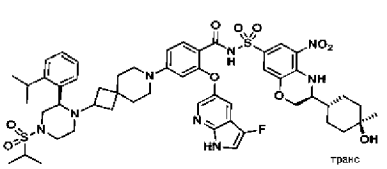
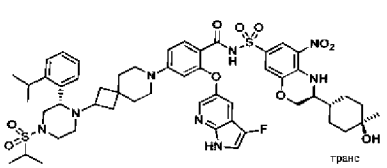
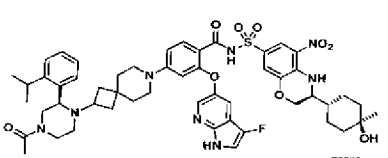
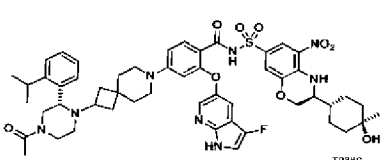
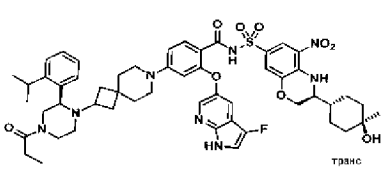
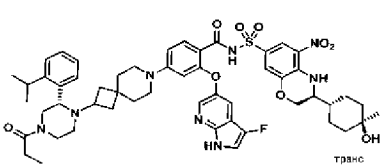
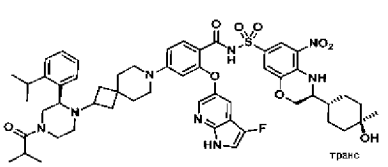
транс
,


транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

,

,

,

,

,

,

,

,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

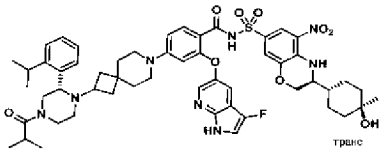
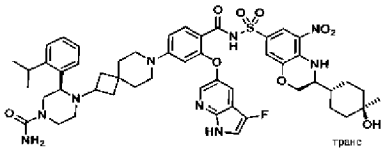
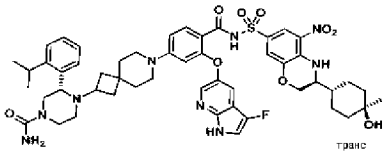
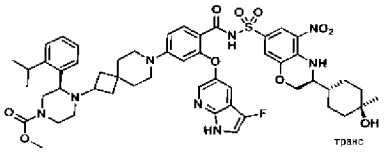
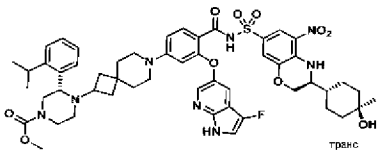
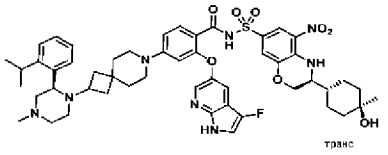
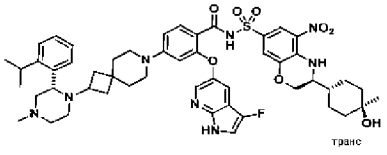
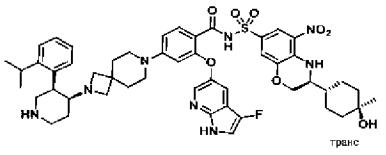
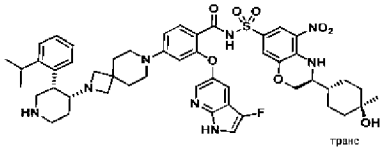
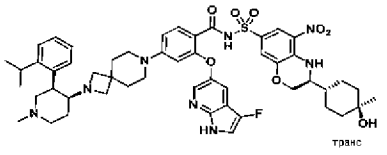
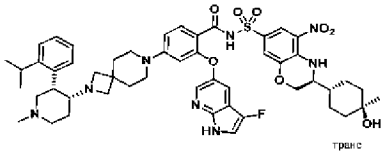
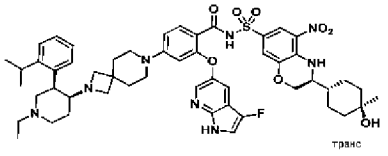
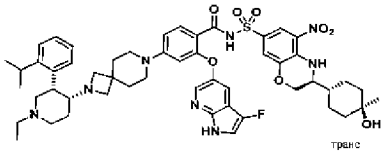
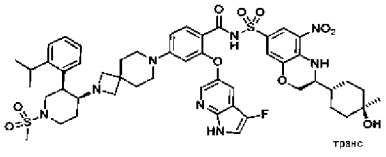
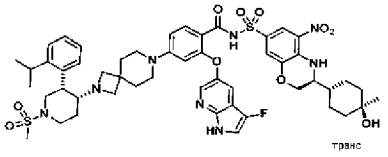
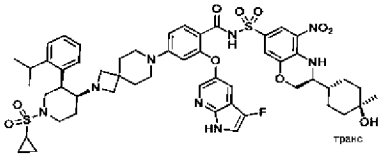
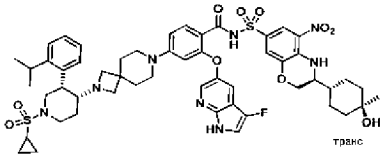
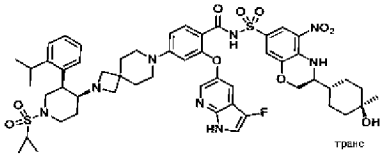
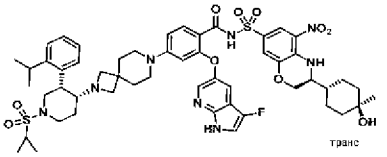
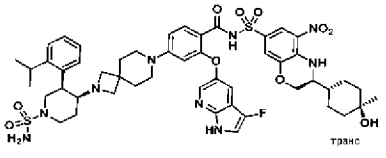
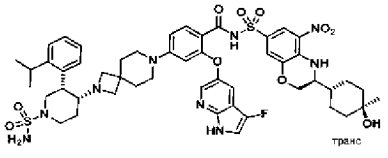
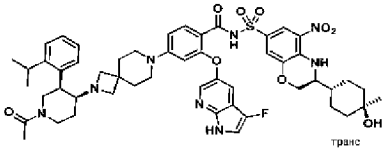
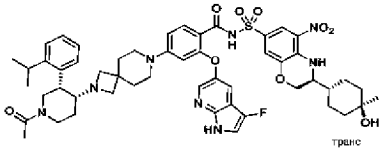
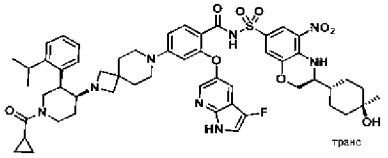
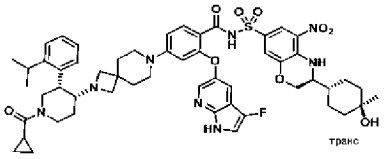
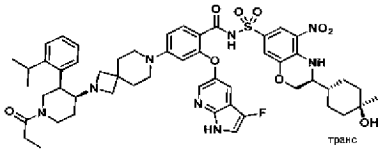
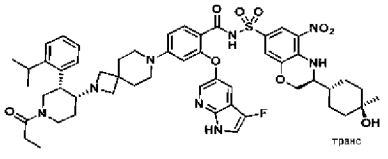
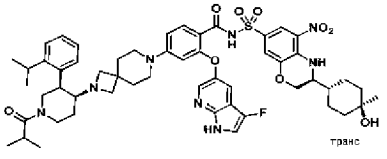
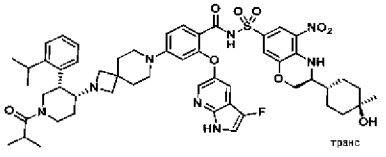
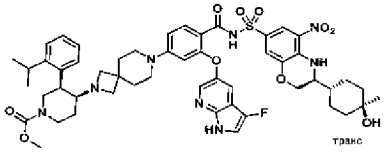
транс
,


транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

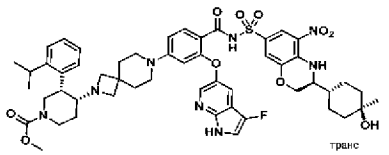
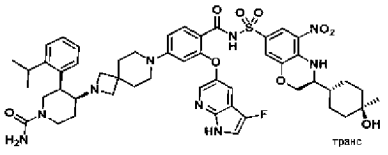
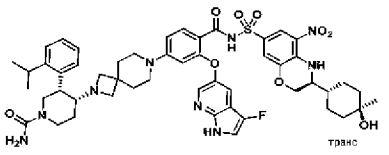
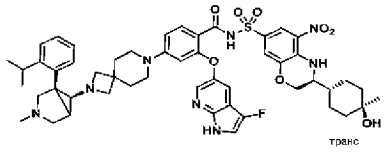
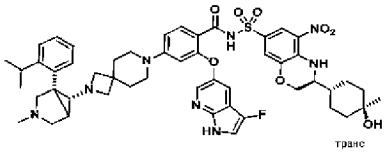
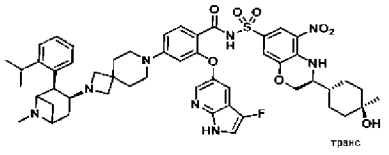
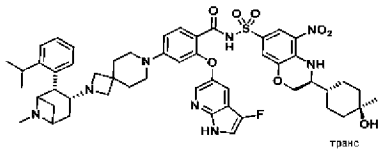
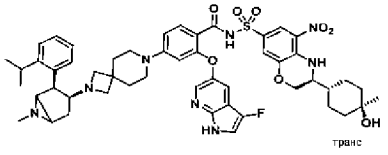
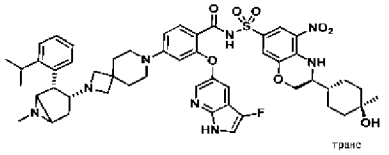
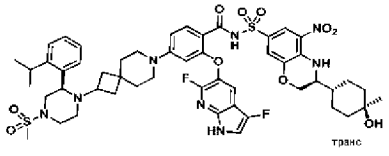
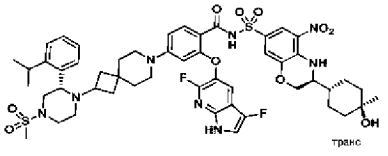
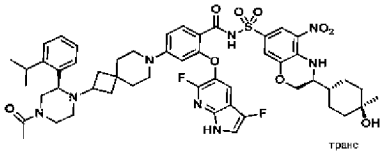
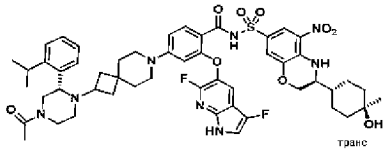
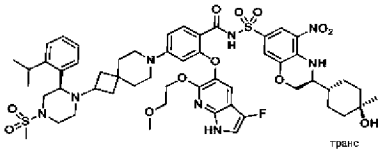
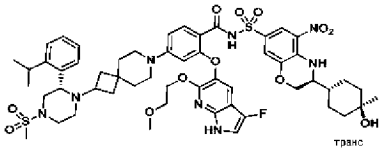
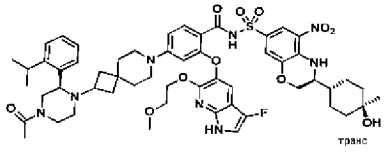
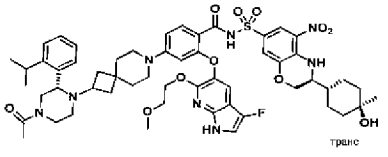
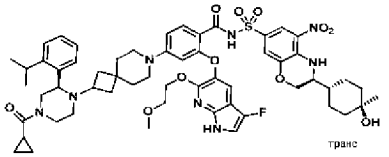
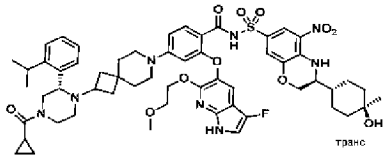
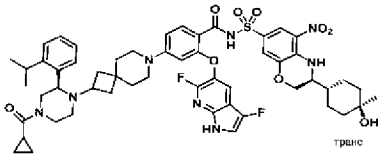
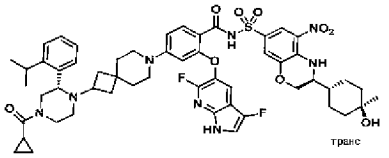
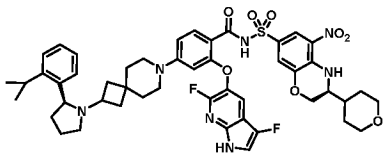
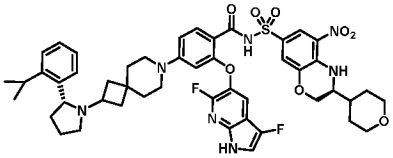
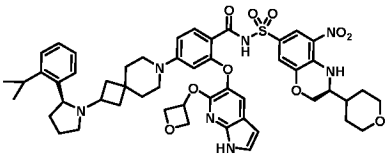
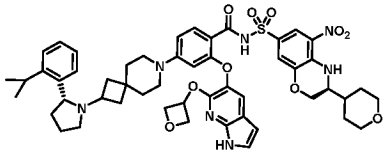
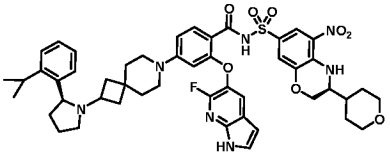
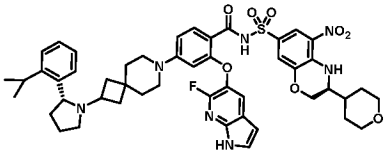
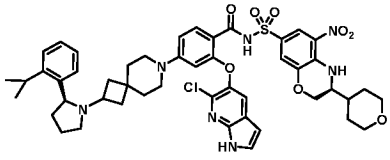
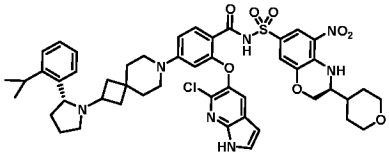
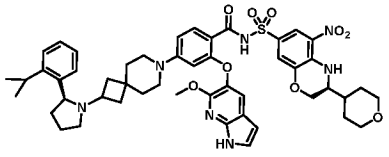
транс
,


транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

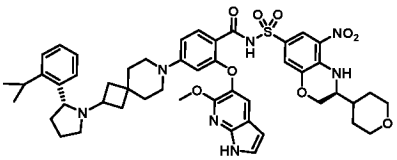
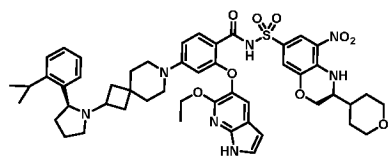
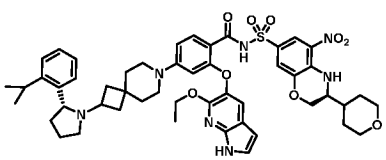
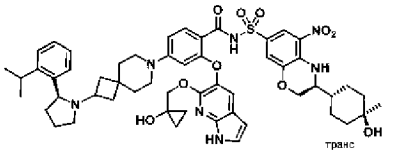
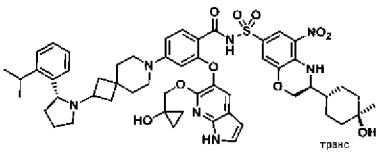
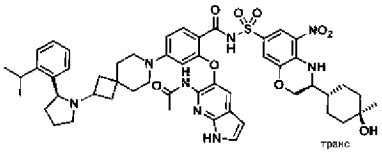
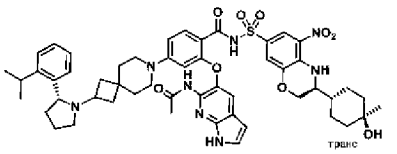
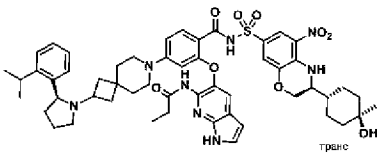
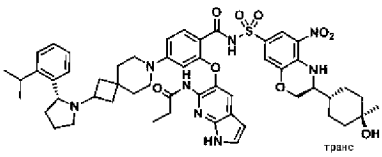
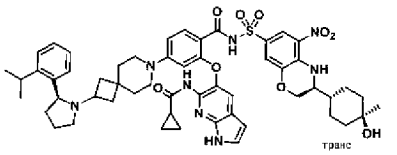
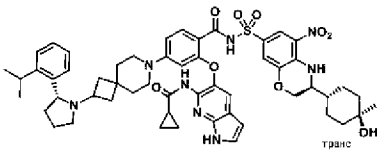
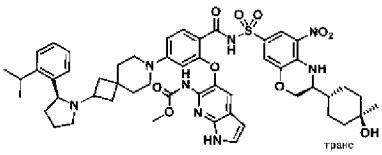
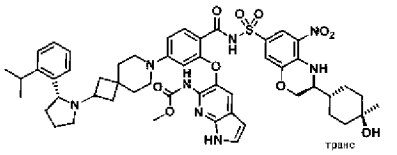
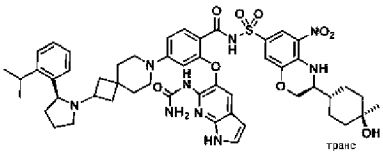
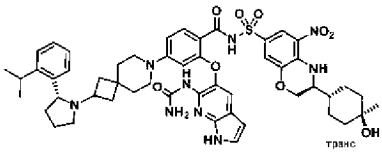
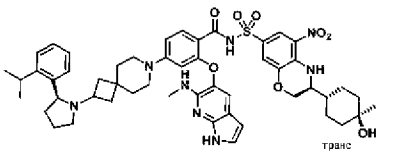
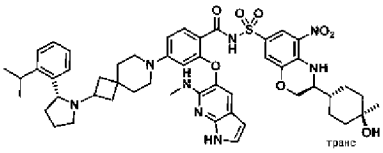
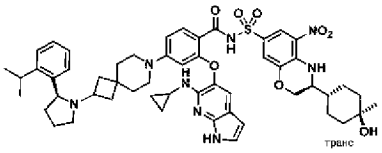
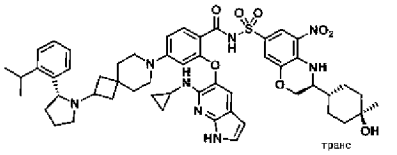
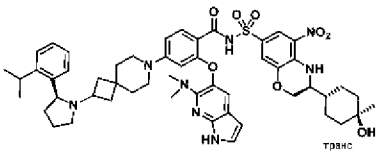
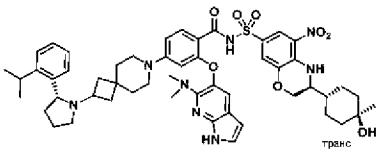
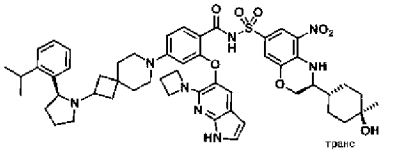
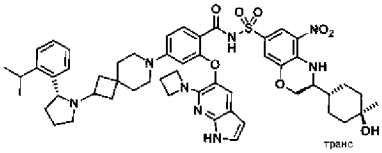
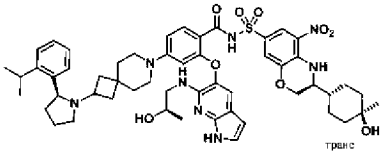
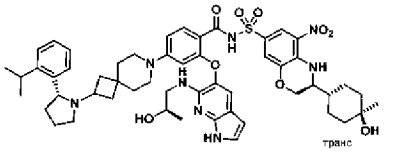
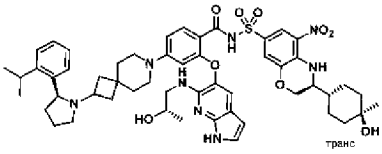
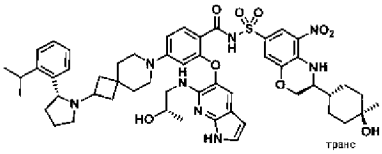
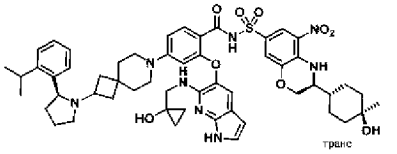
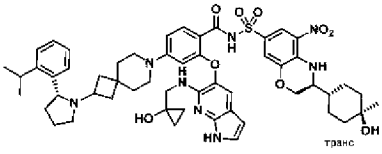
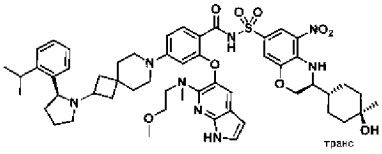
транс
,


транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

,

,

,

,

,

,

,

,

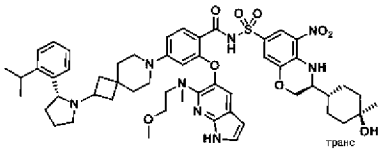
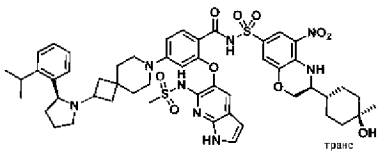
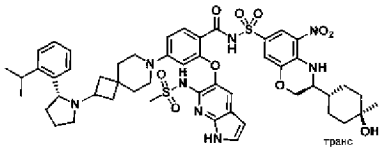
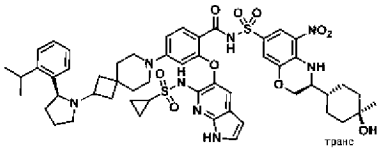
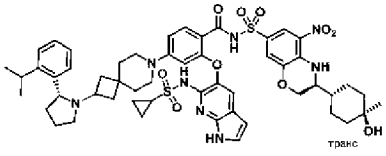
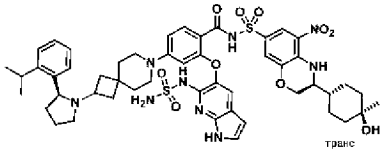
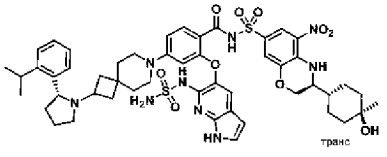
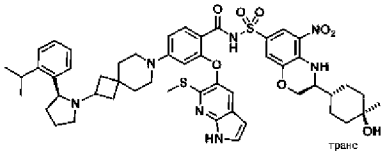
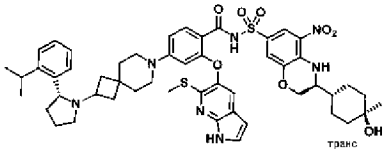
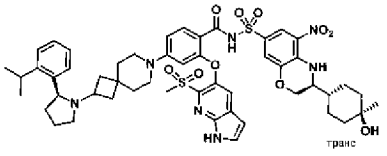
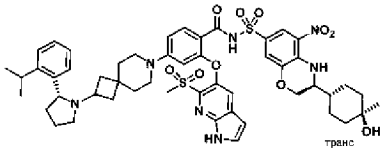
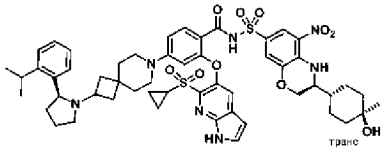
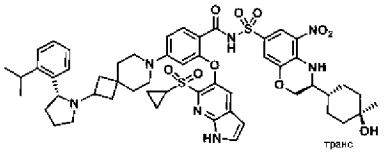
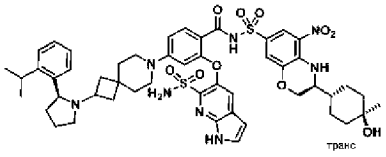
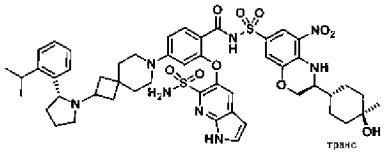
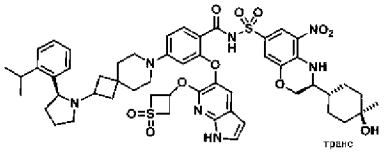
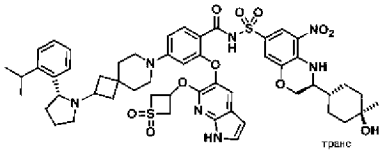
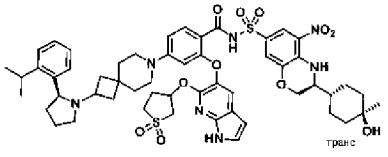
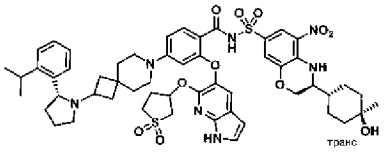
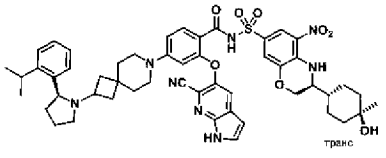
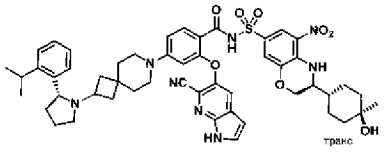
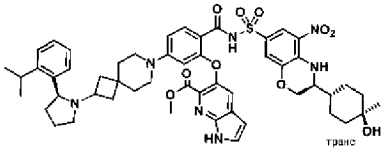
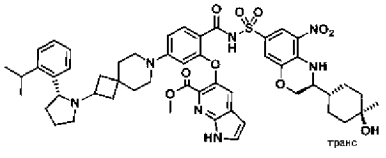
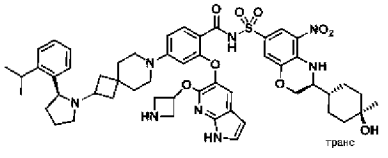
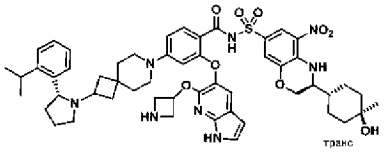
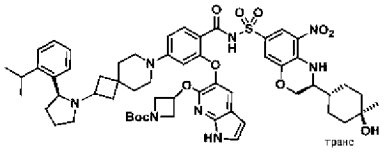
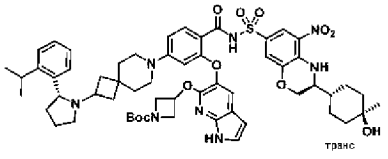
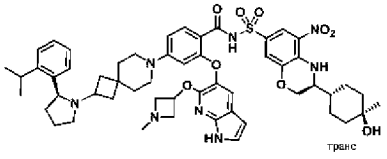
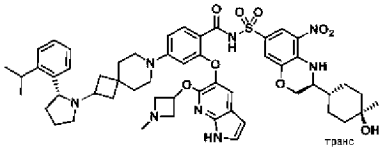
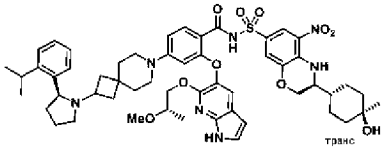
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

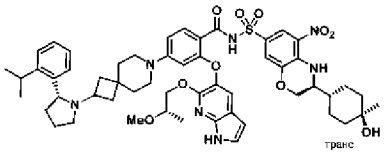
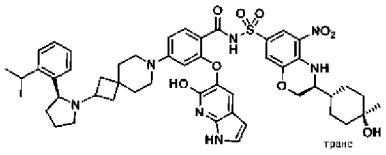
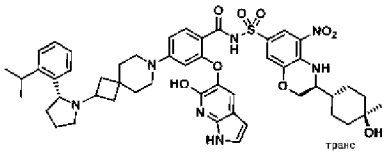
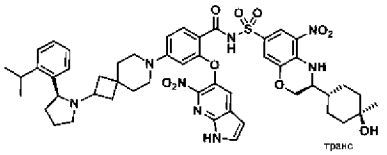
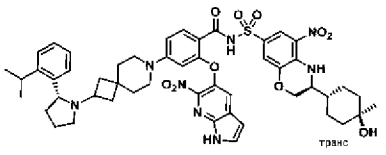
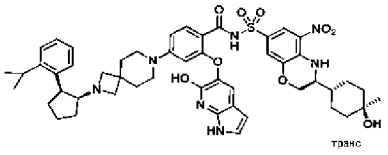
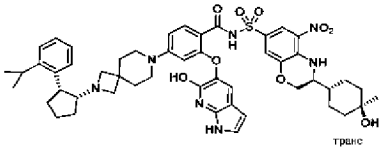
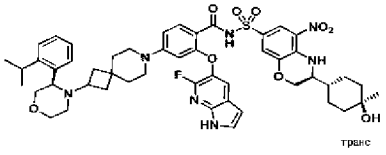
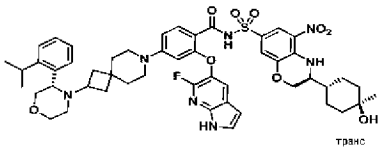
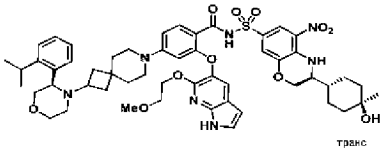
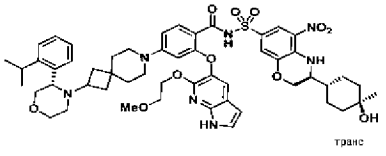
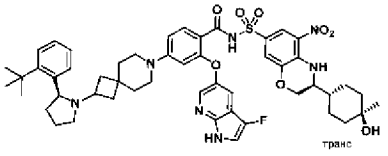
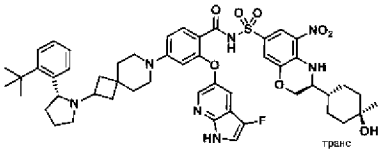
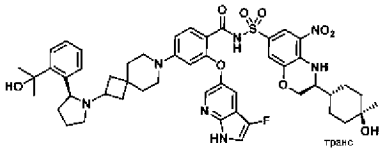
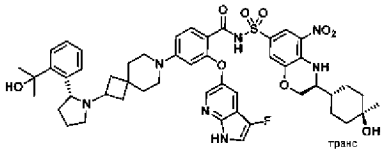
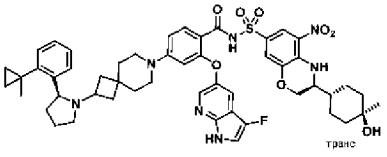
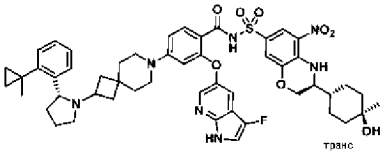
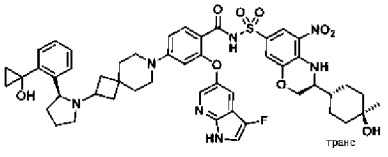
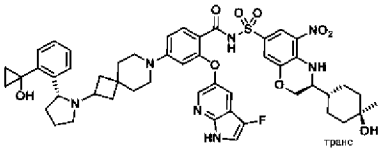
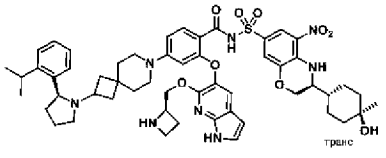
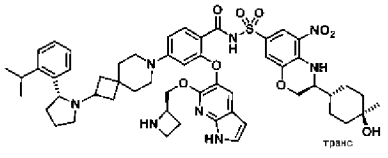
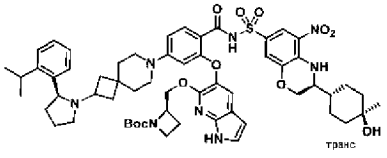
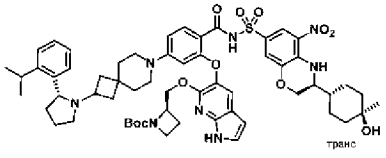
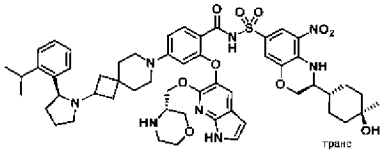
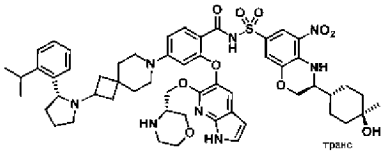
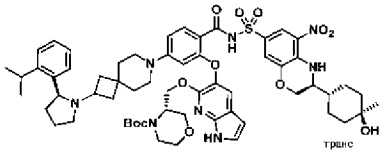
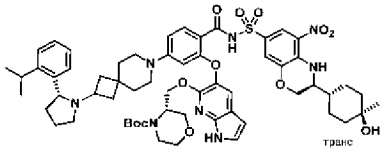
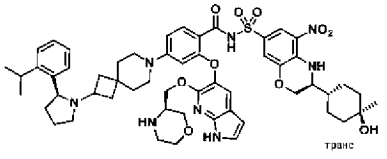
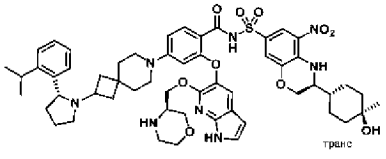
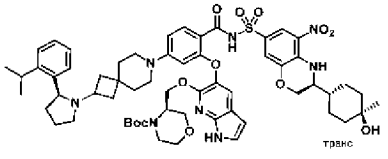
,


транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

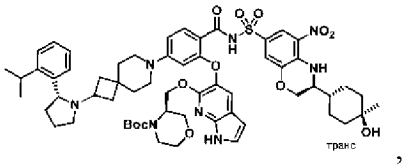
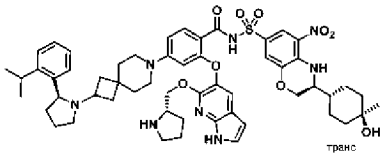
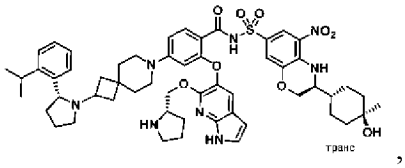
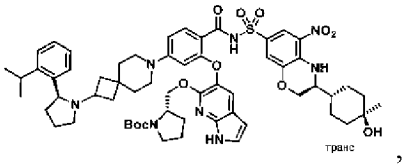
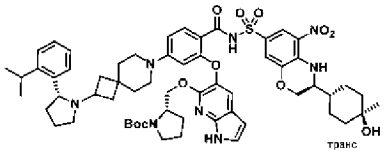
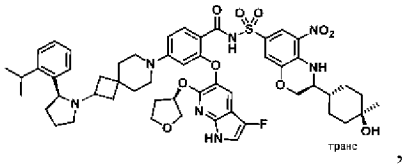
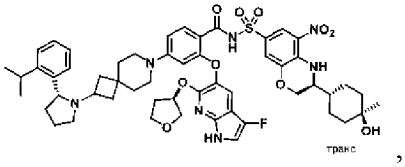
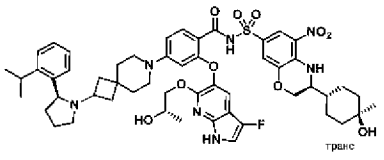
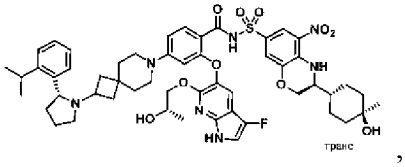
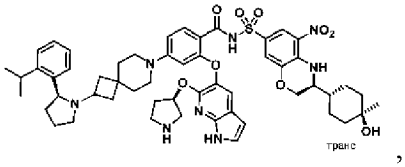
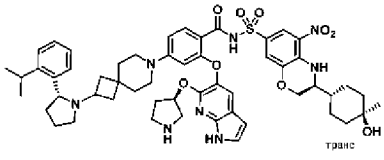
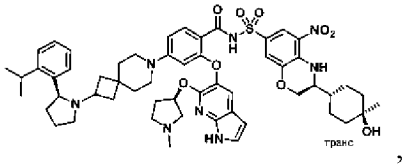
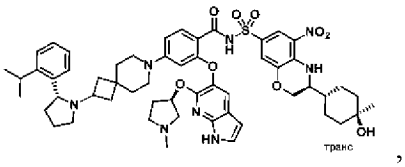
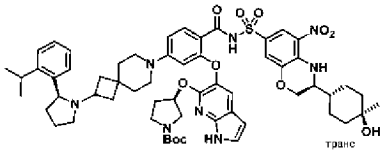
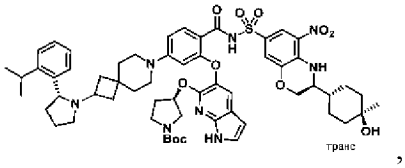
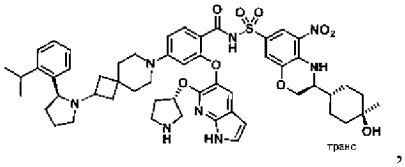
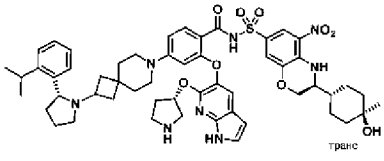
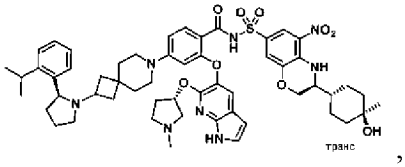
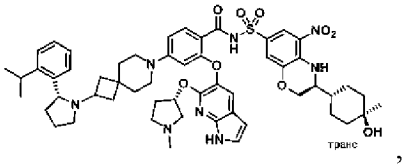
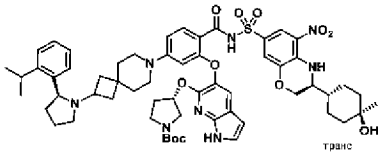
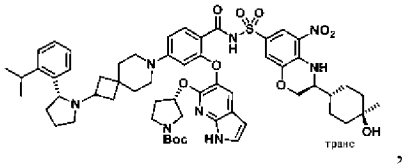
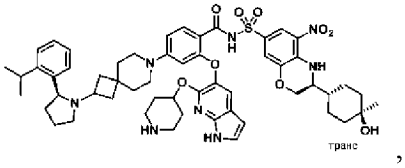
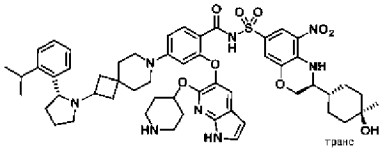
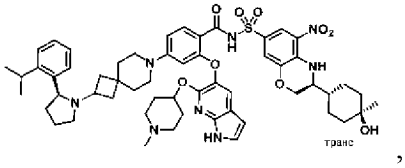
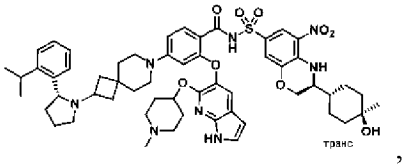
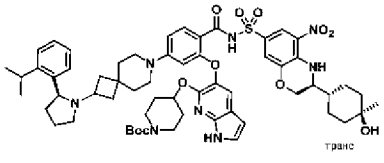
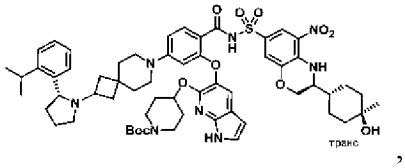
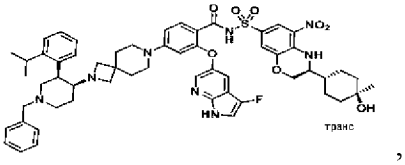
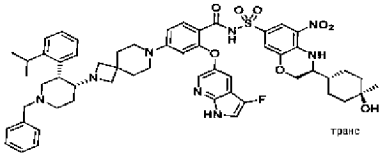
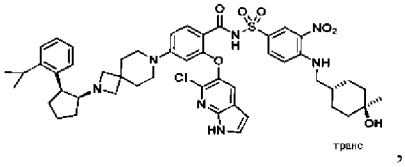
транс
,


транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

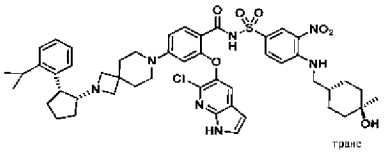
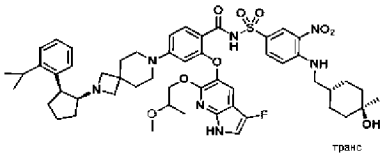
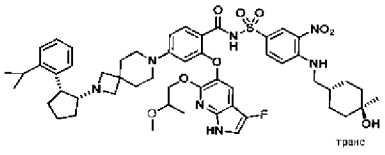
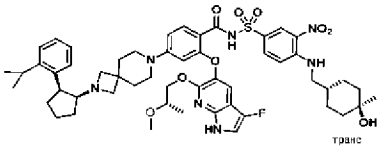
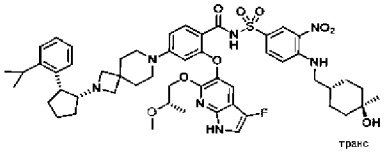
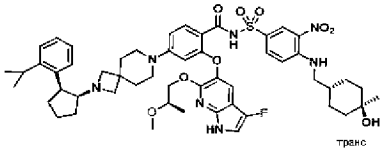
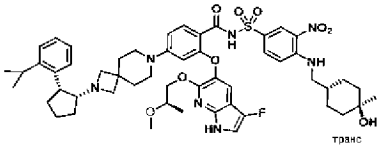
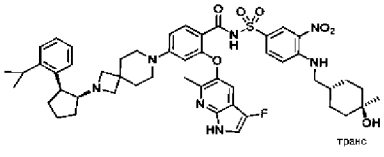
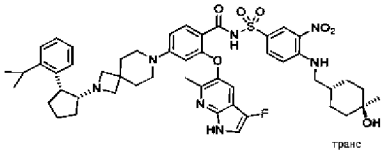
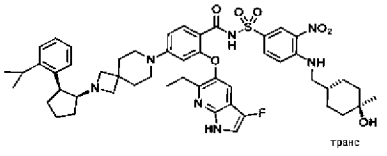
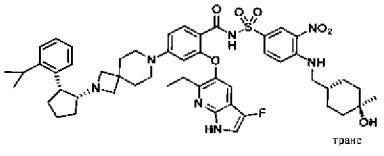
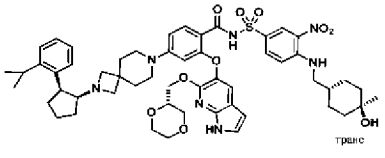
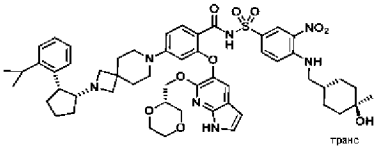
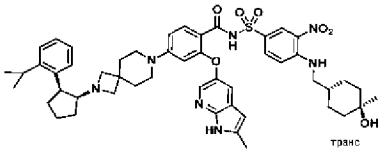
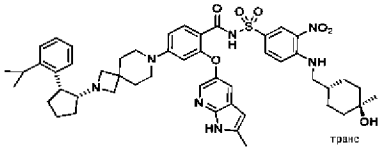
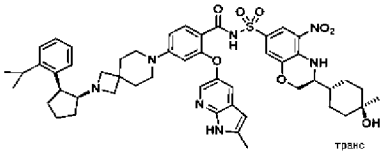
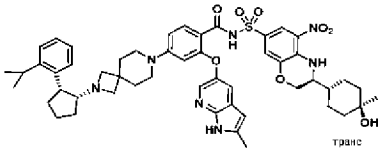
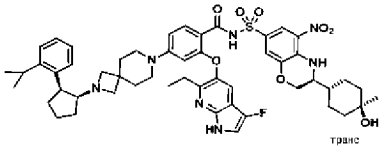
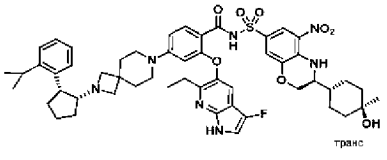
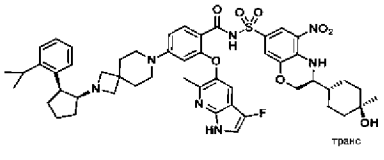
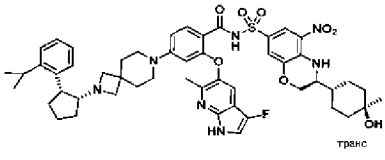
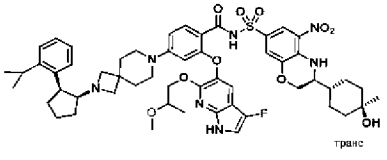
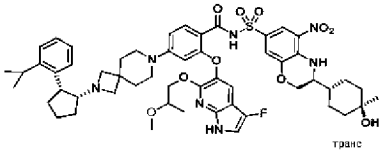
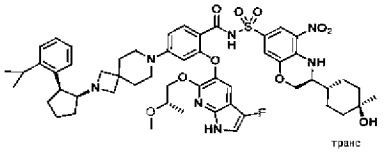
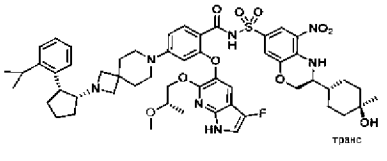
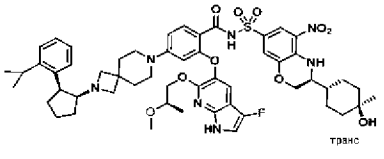
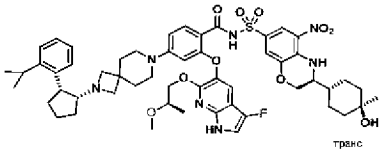
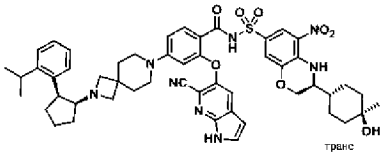
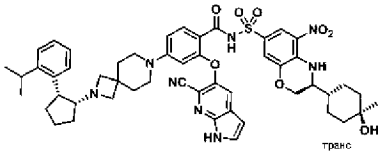
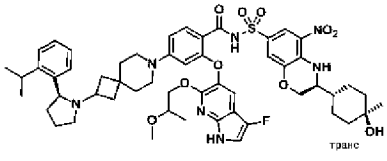
транс
,


транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

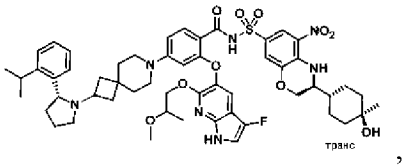
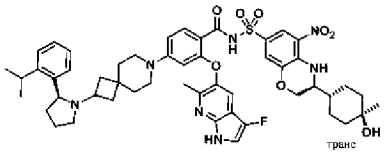
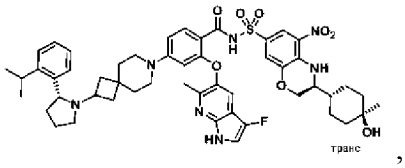
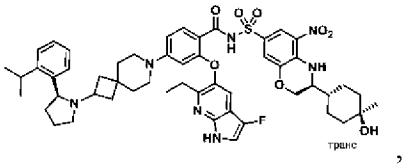
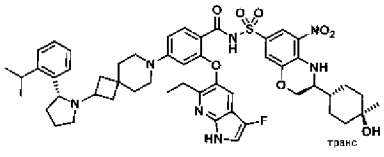
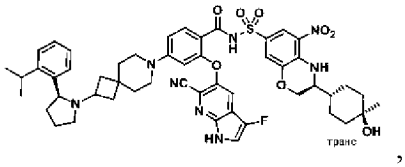
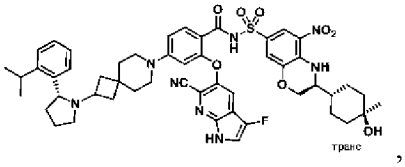
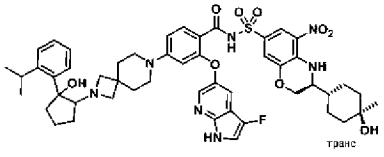
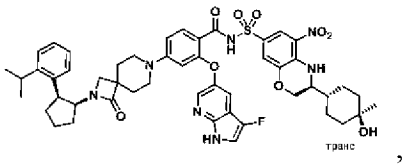
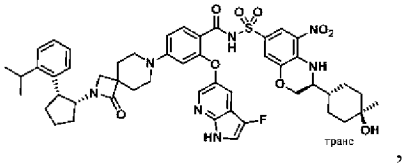
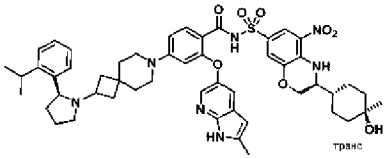
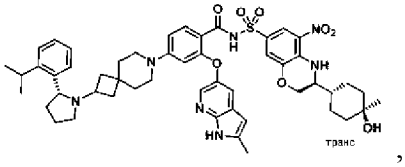
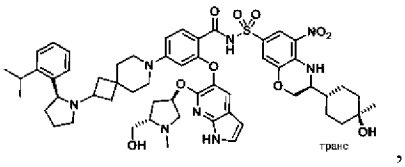
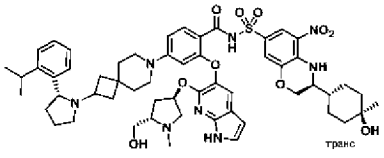
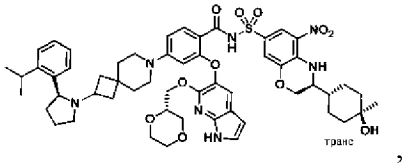
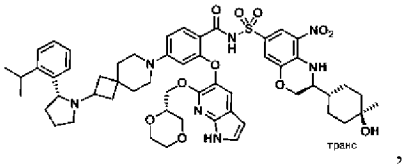
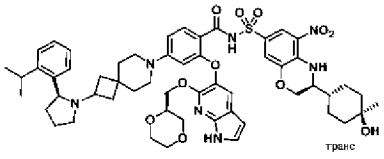
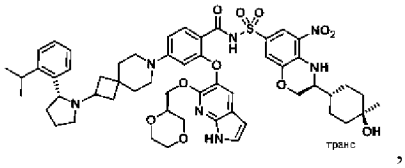
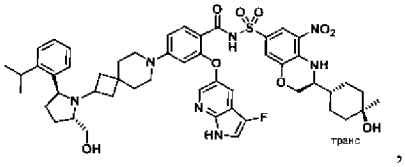
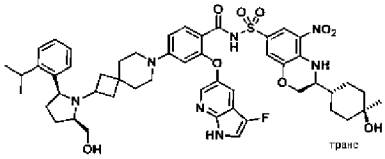
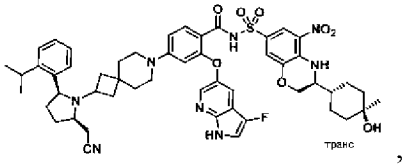
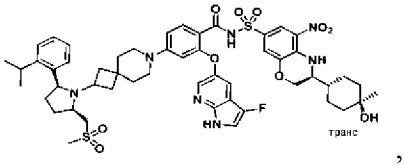
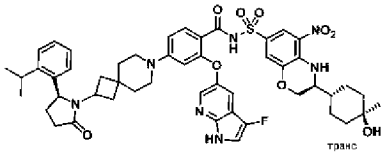
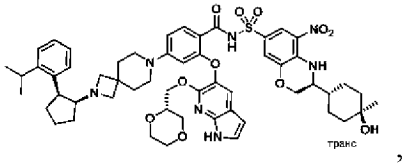
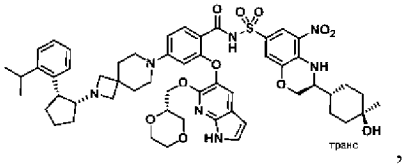
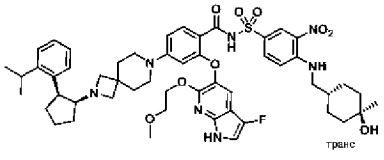
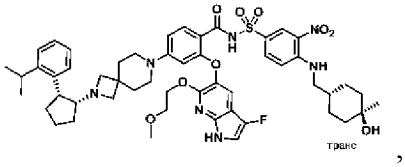
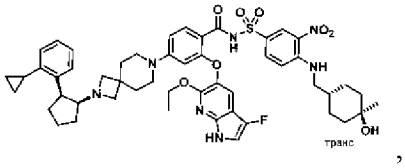
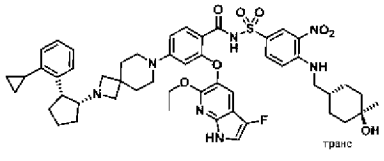
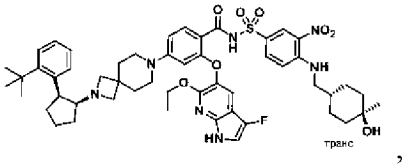
транс
,


транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,


транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

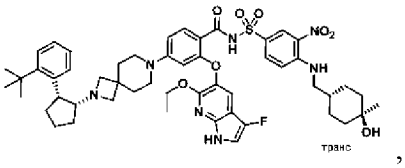
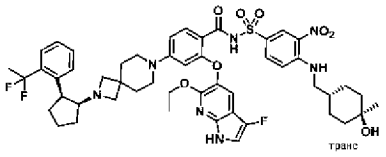
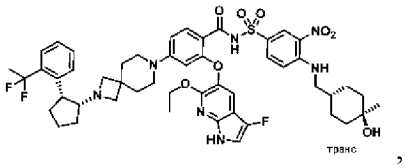
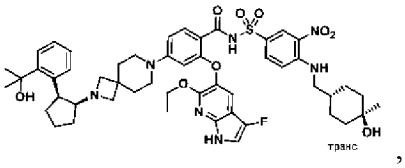
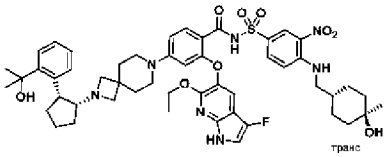
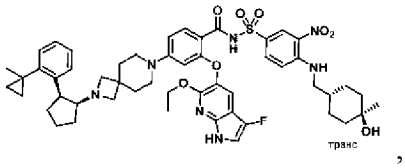
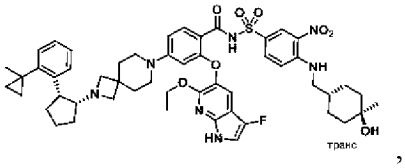
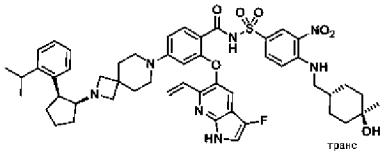
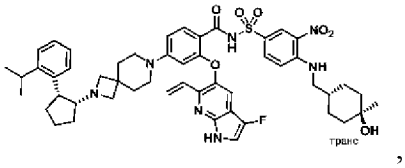
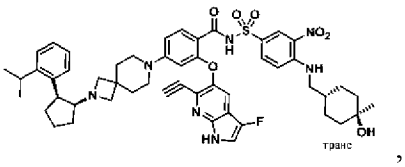
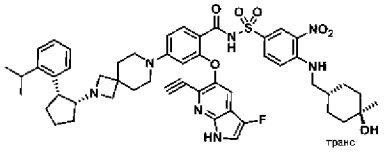
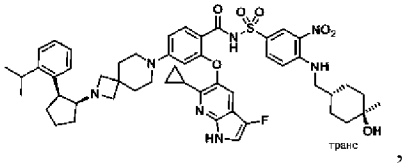
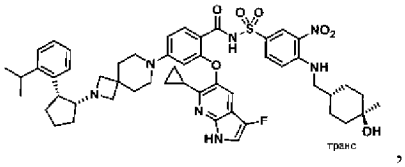
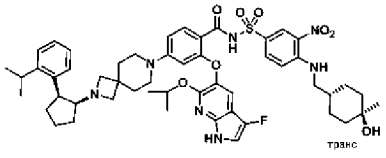
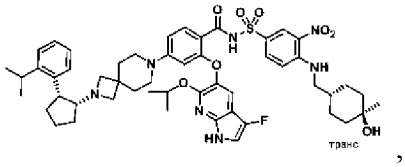
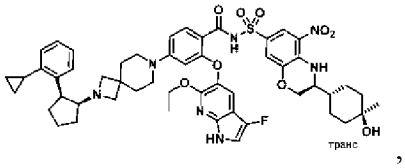
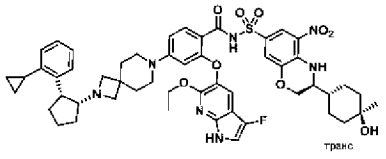
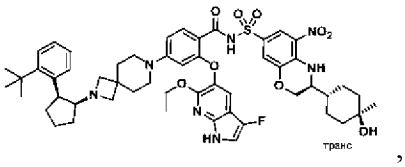
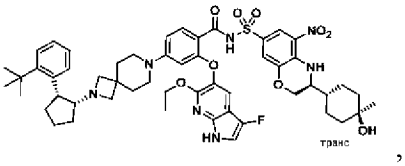
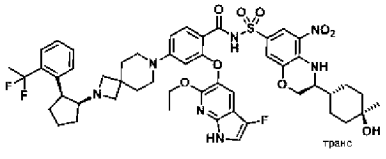
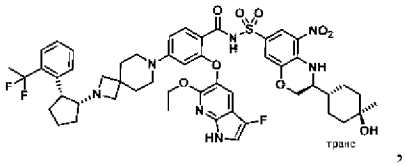
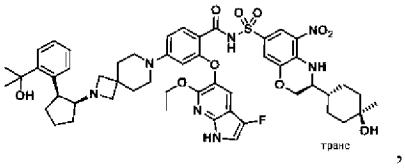
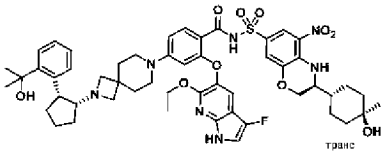
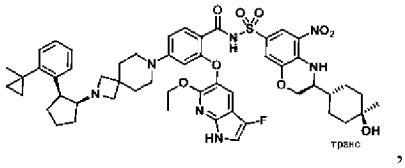
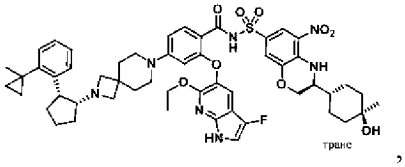
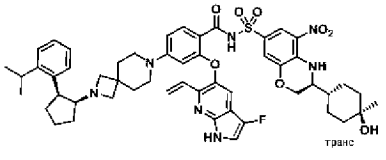
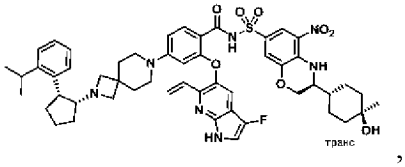
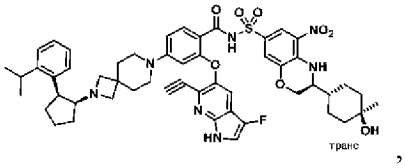
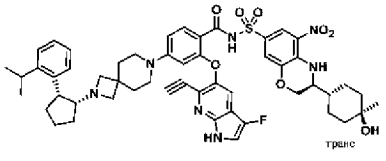
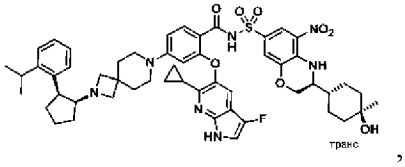
транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

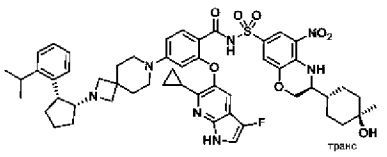
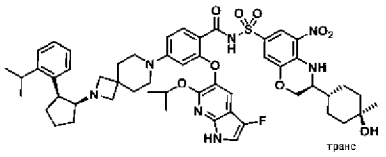
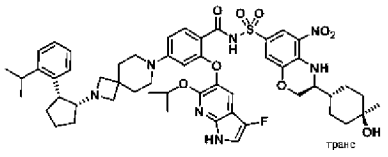
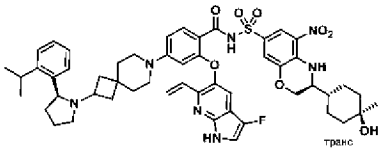
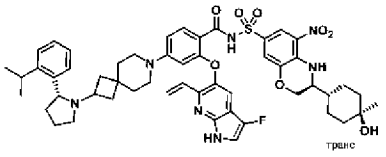
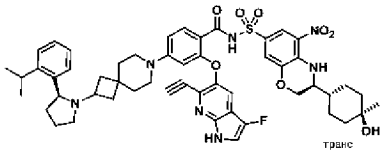
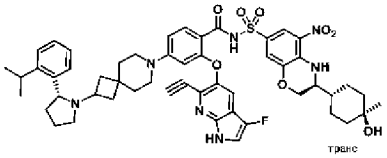
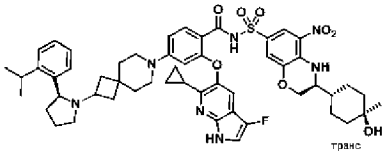
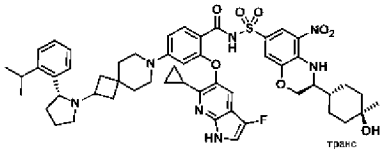
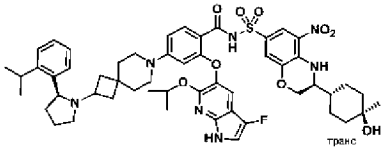
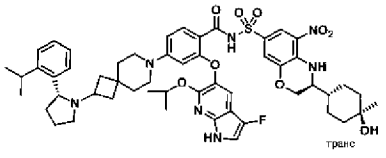
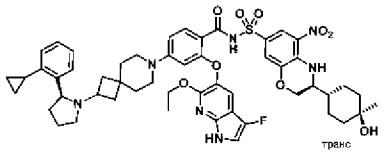
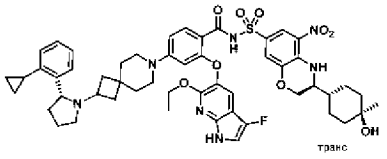
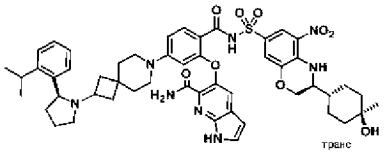
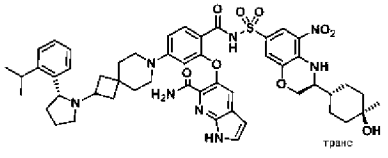
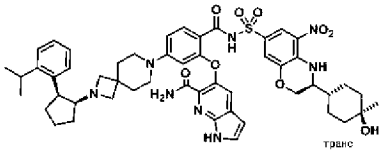
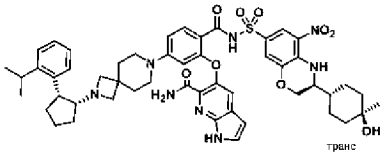
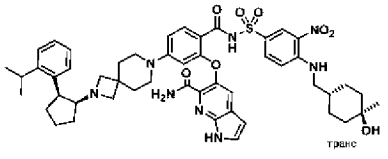
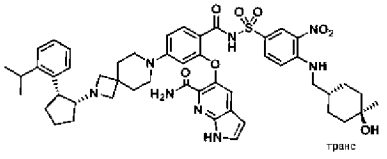
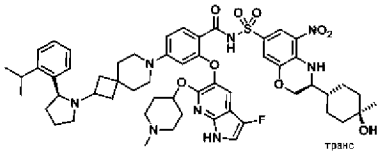
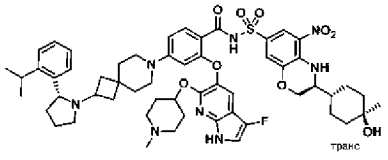
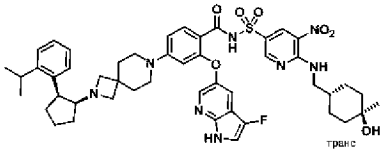
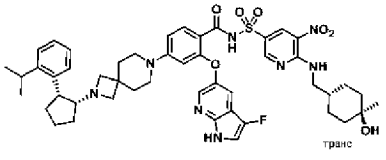
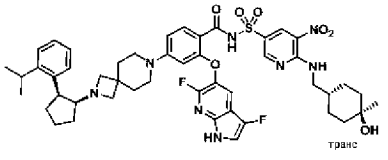
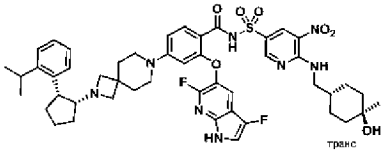
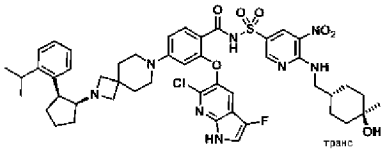
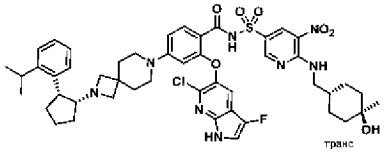
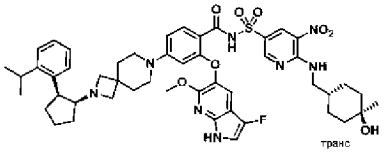
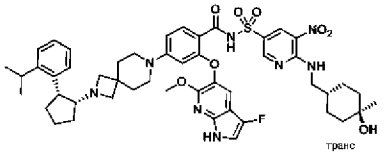
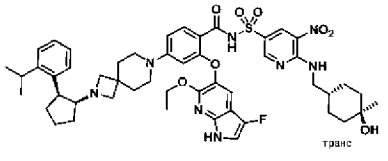
транс
,


транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

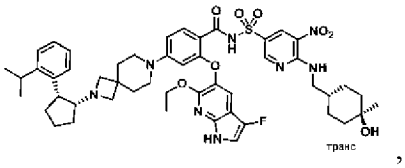
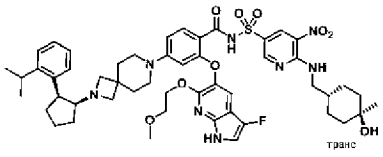
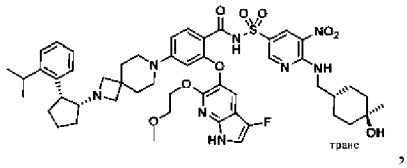
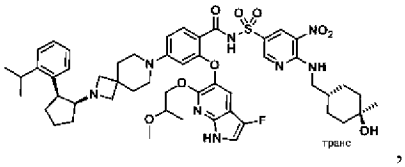
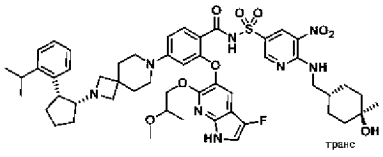
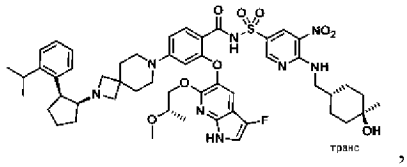
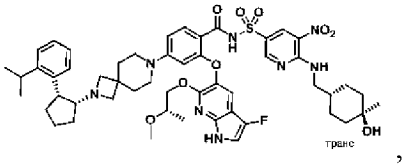
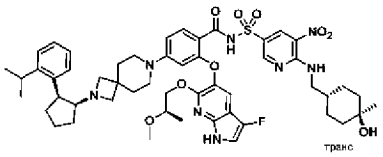
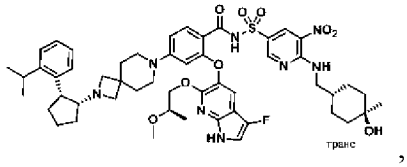
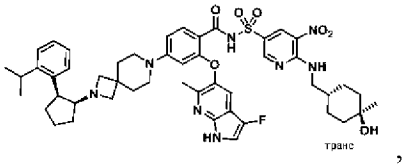
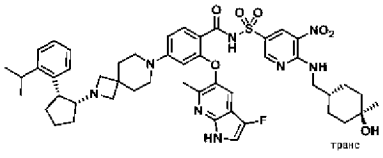
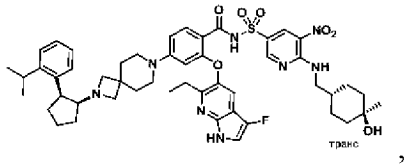
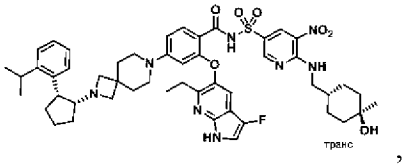
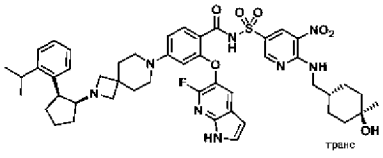
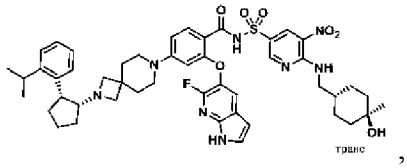
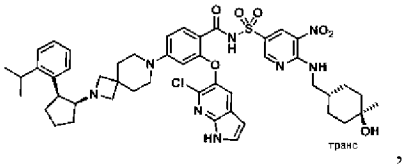
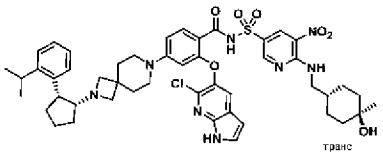
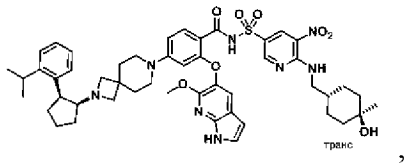
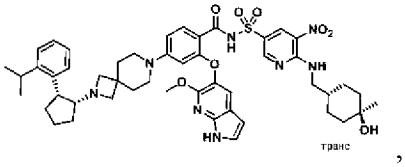
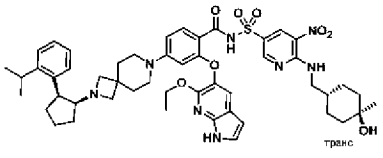
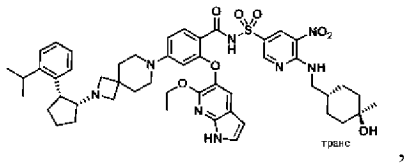
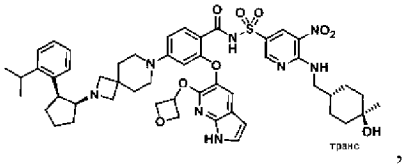
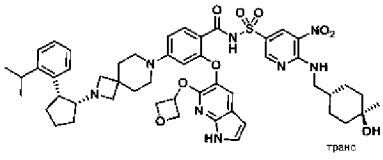
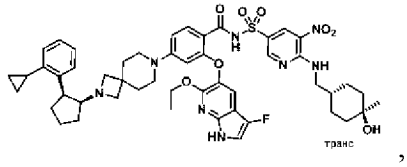
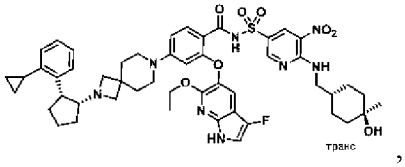
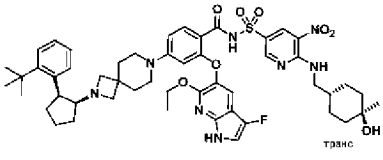
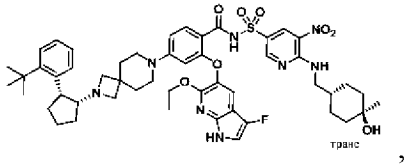
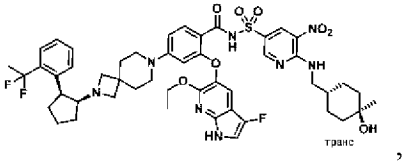
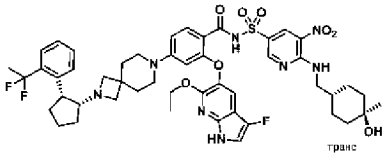
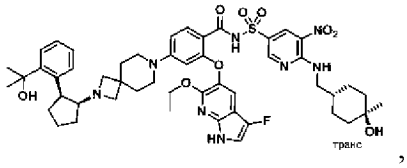
транс
,


транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

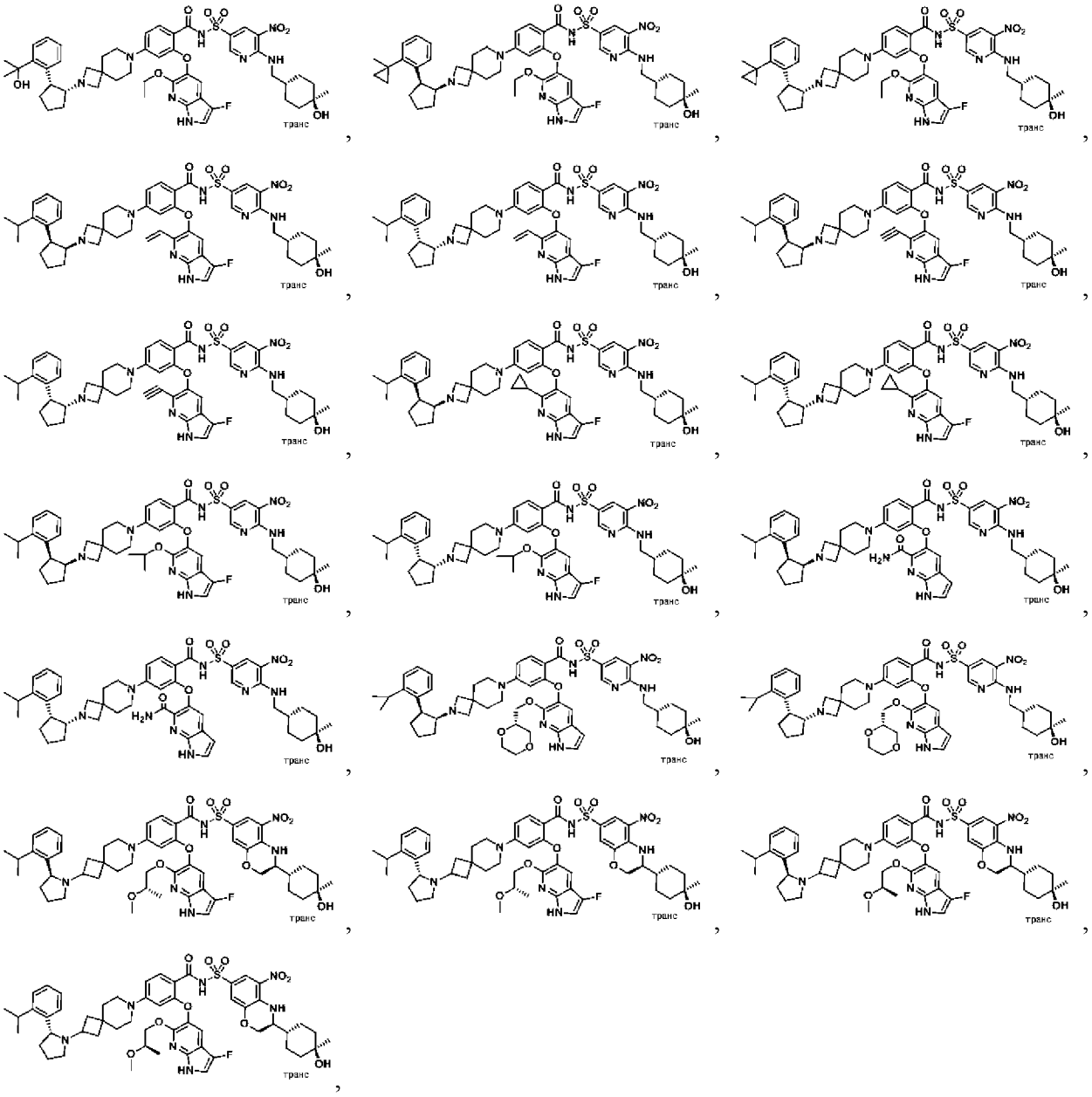
транс
,


транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

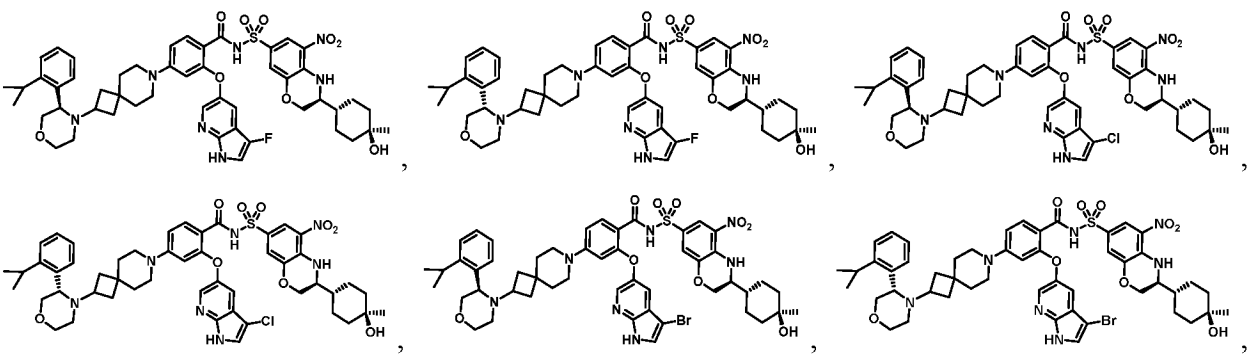
транс
,

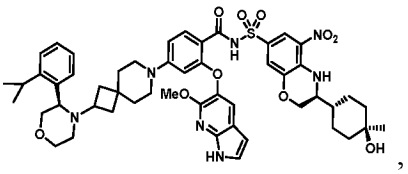
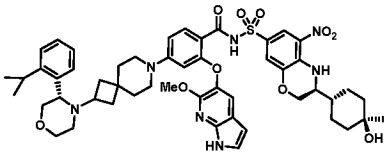
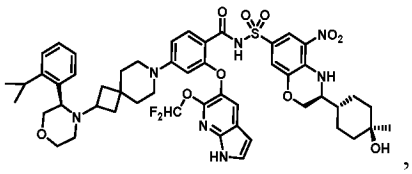
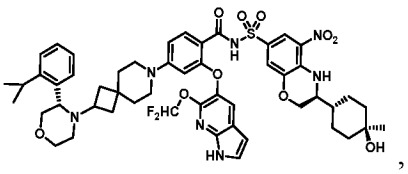
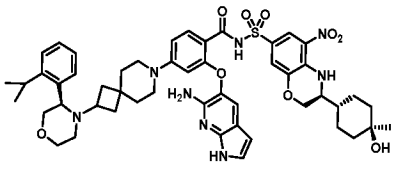
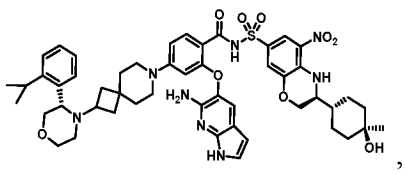
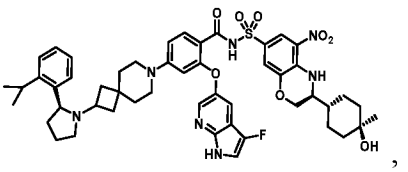
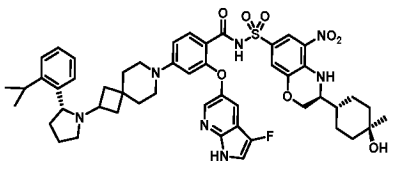
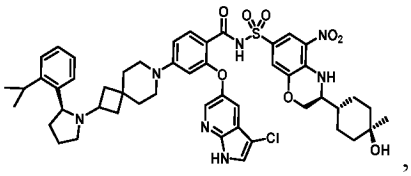
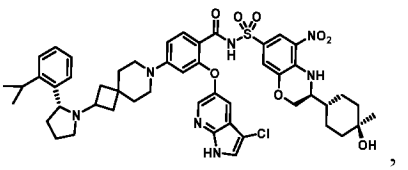
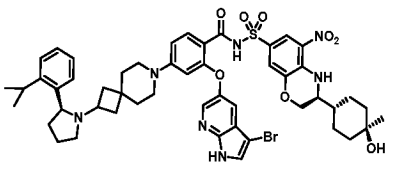
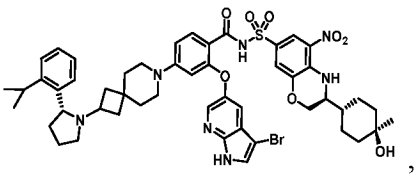
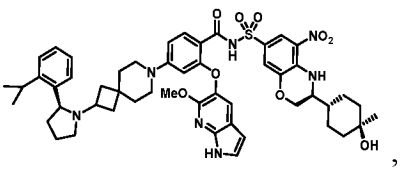
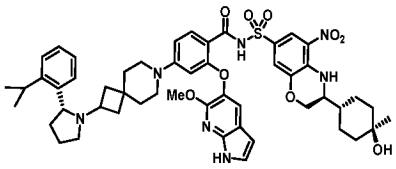
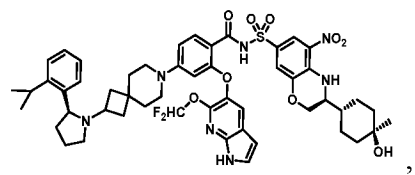
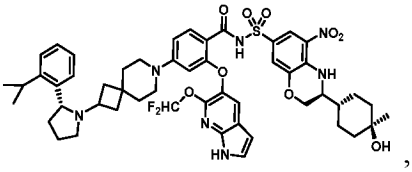
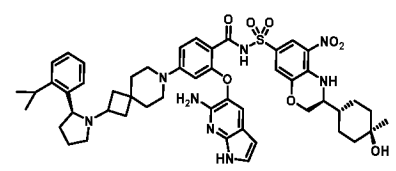
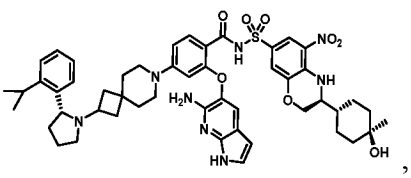
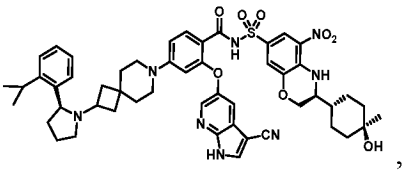
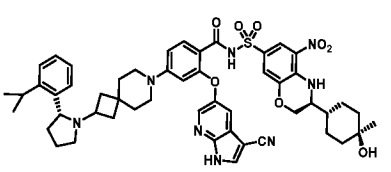
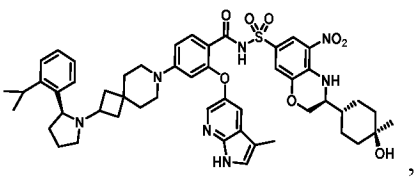
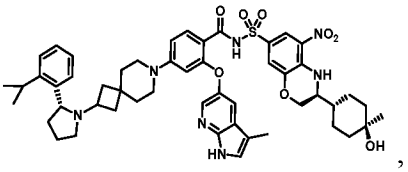
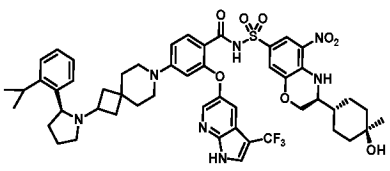
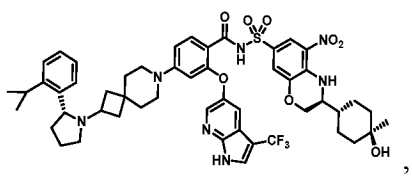
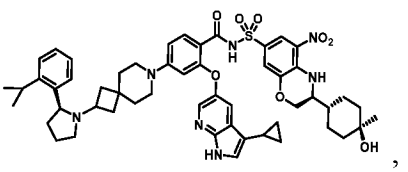
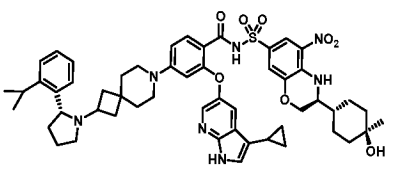
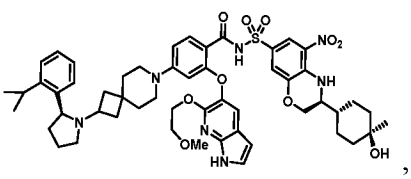
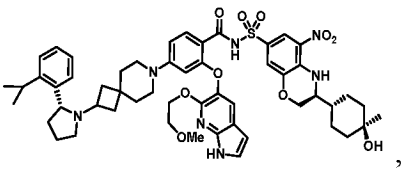
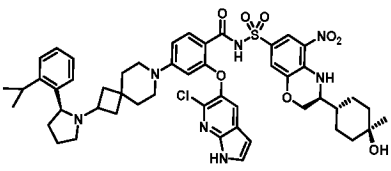
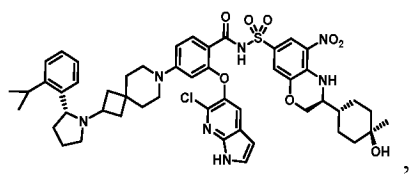
транс
,



и его фармацевтически приемлемые соли.

76. Соединение, выбранное из

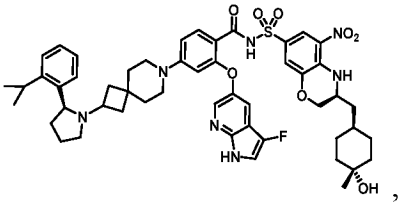
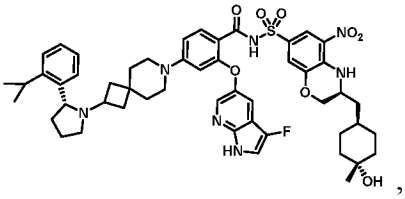
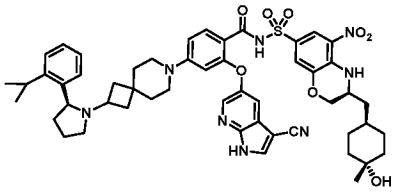
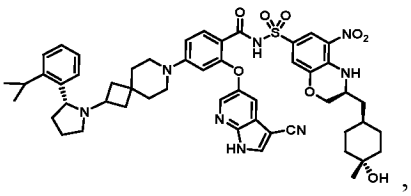
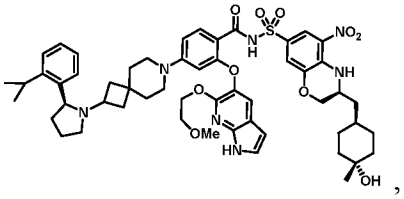
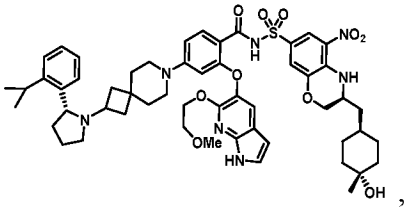
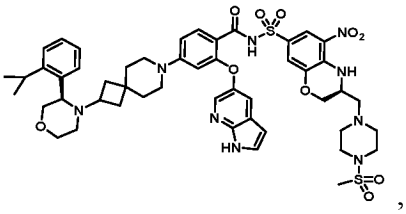
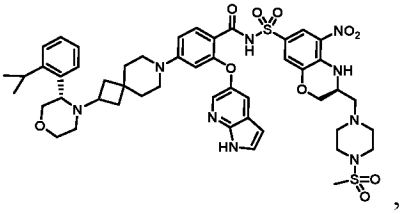
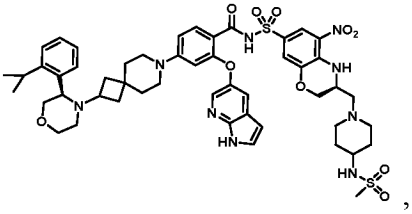
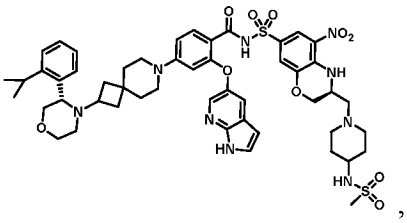
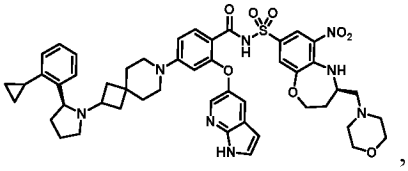
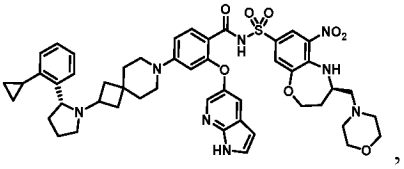
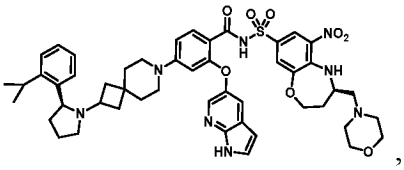
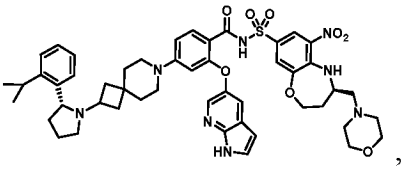
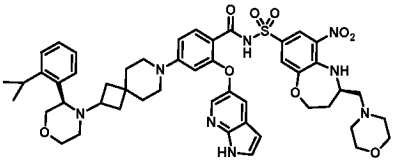
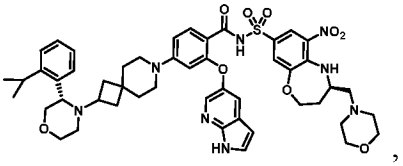
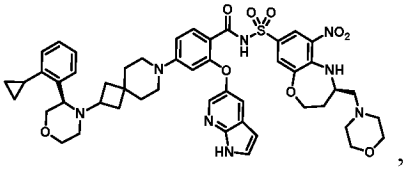
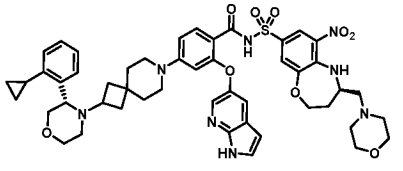
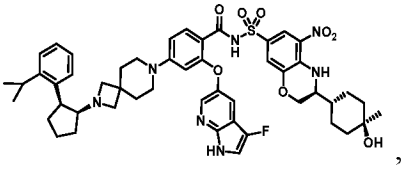
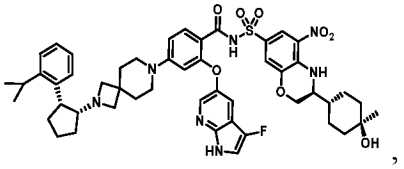
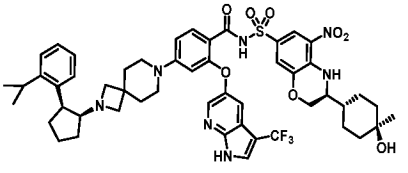
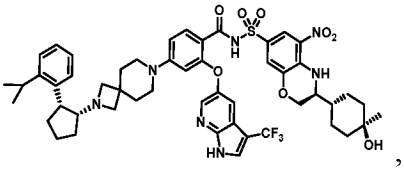
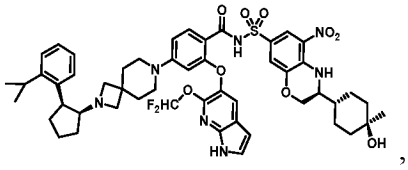
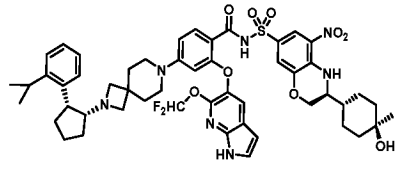
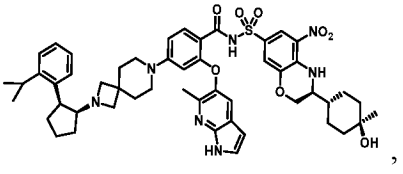
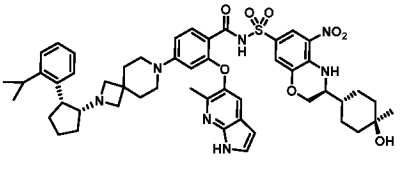
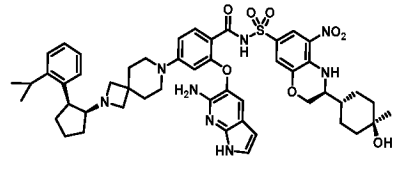



,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

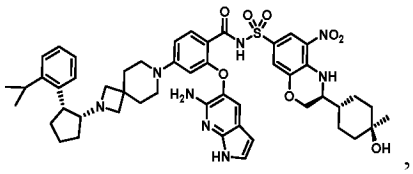
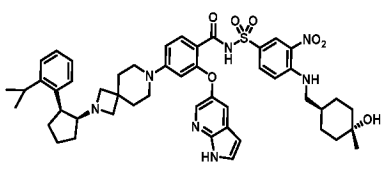
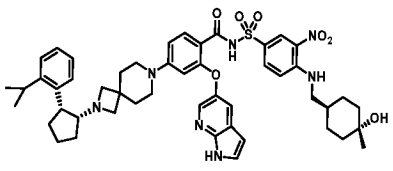
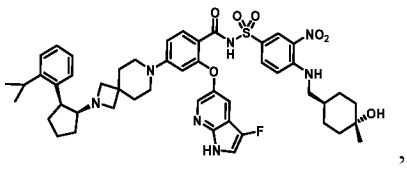
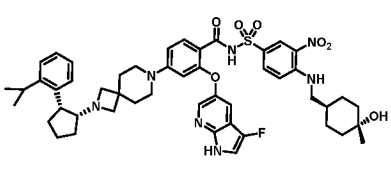
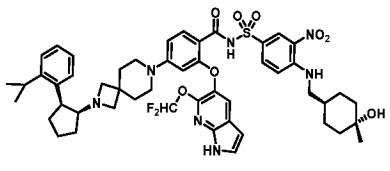
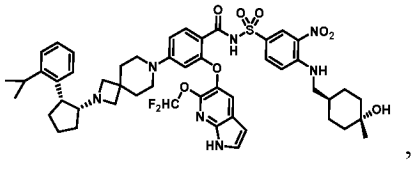
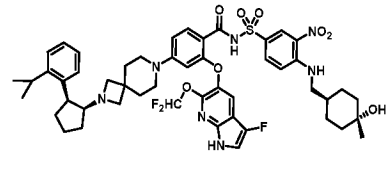
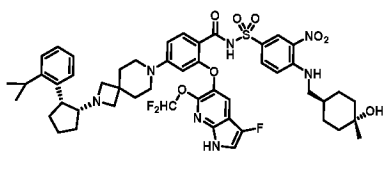
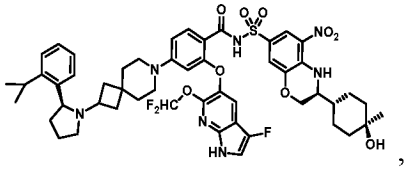
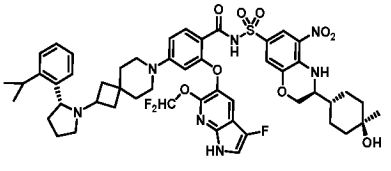
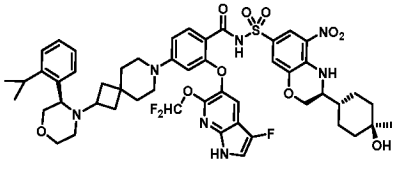
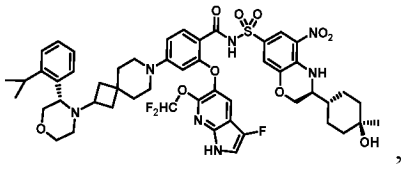
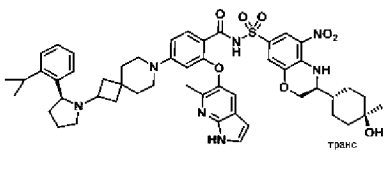
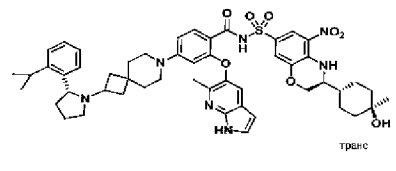
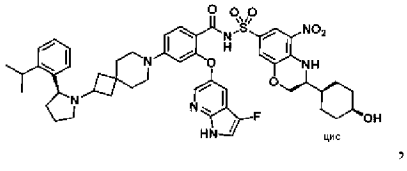
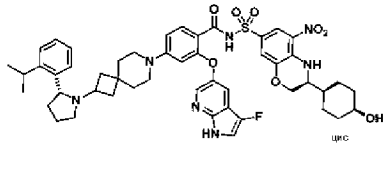
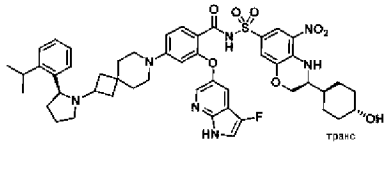
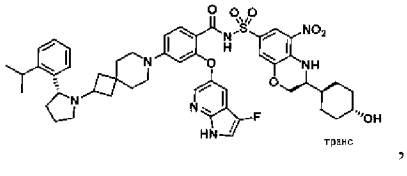
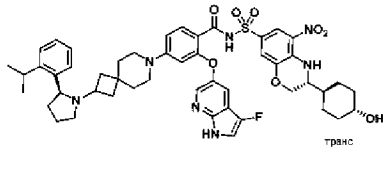
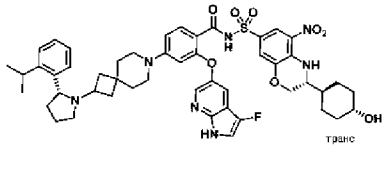
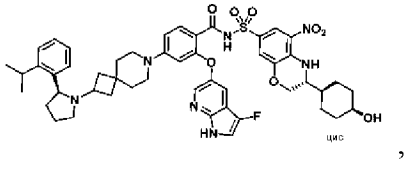
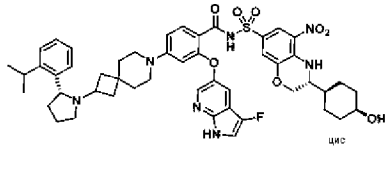
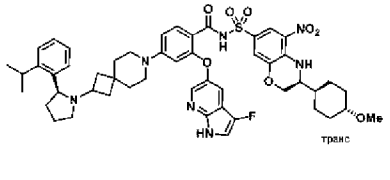
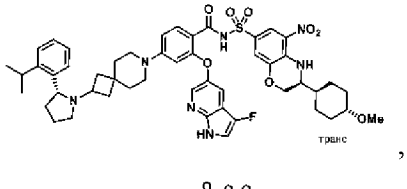
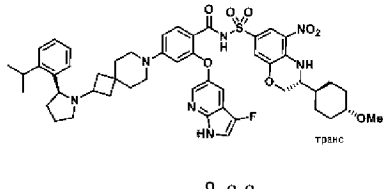
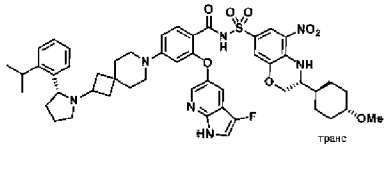
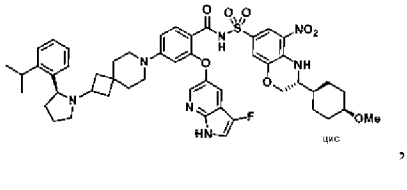
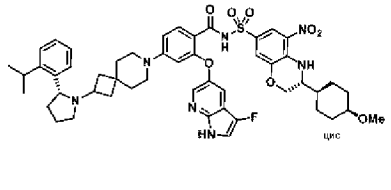
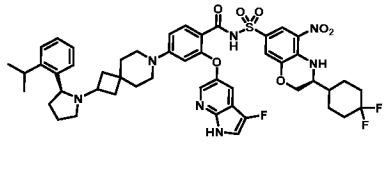
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

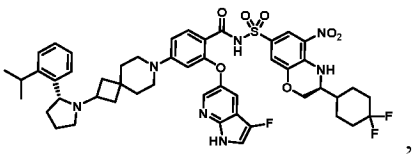
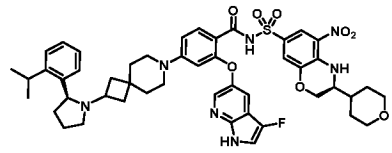
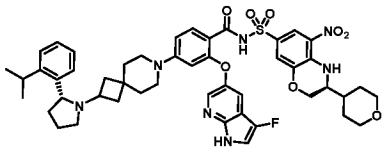
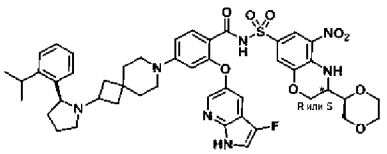
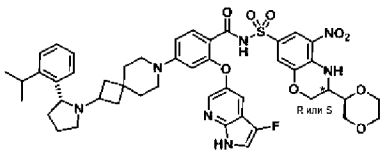
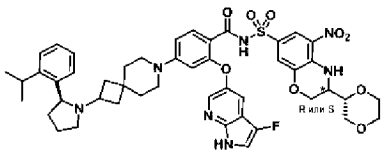
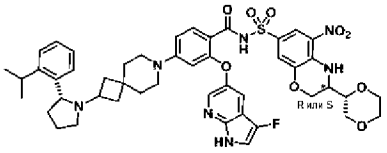
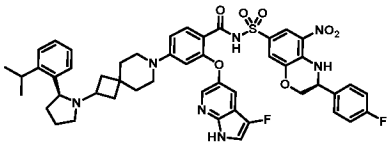
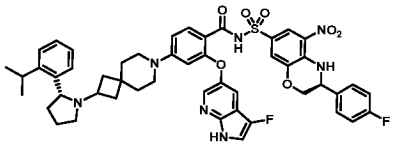
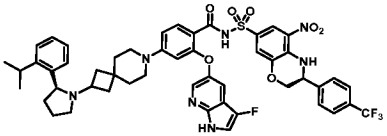
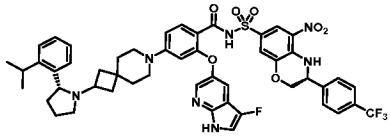
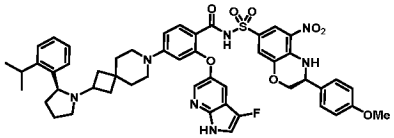
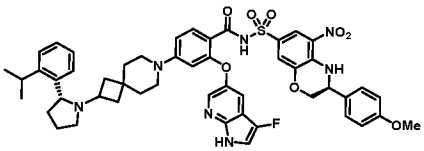
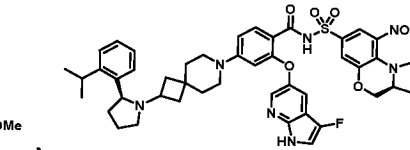
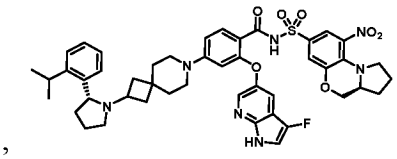
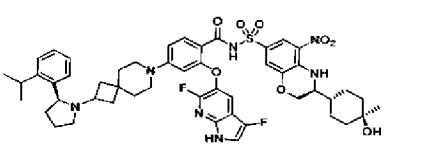
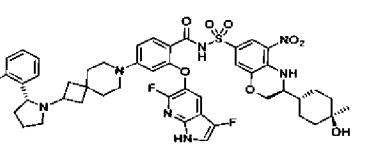
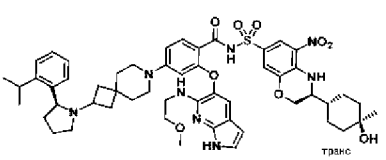
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

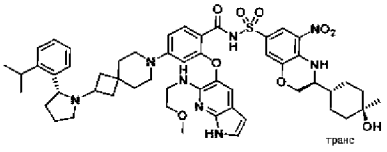
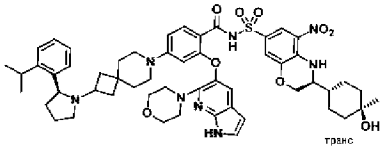
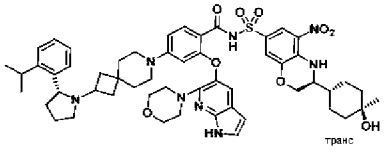
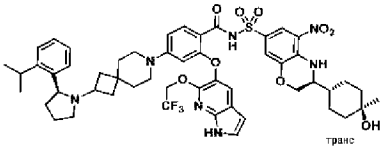
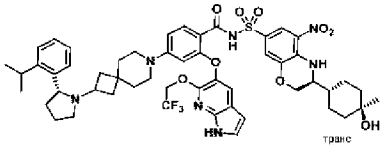
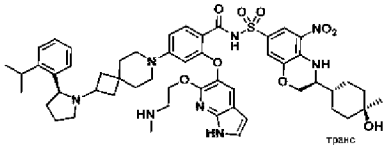
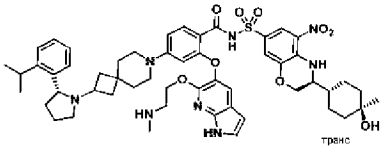
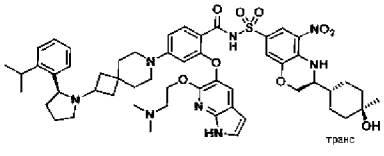
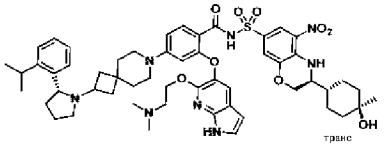
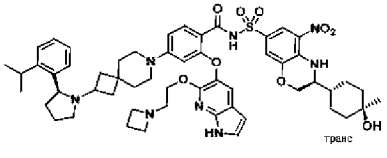
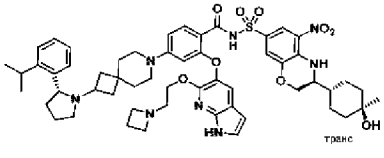
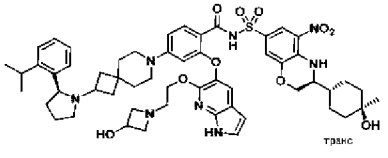
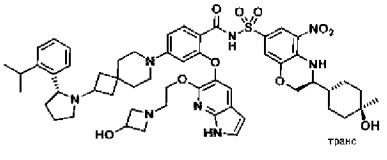
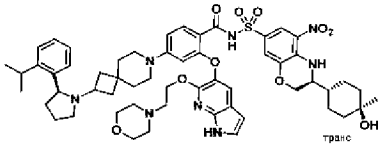
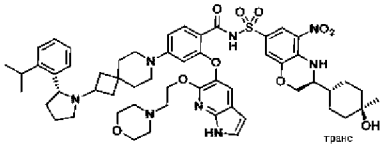
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

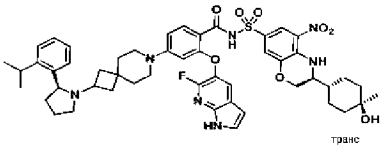
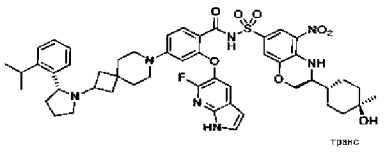
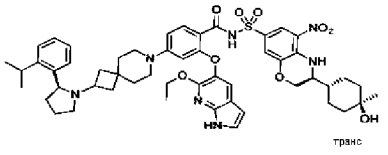
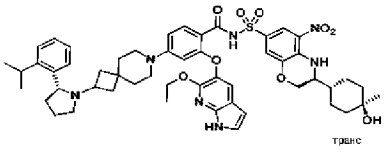
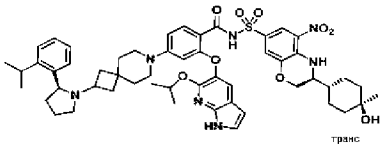
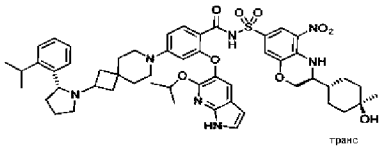
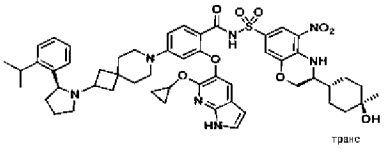
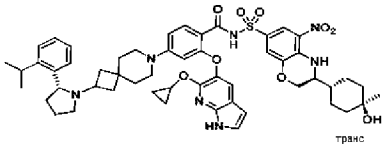
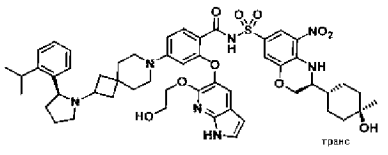
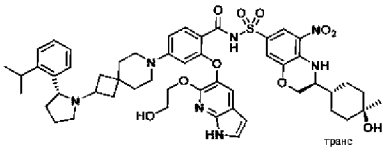
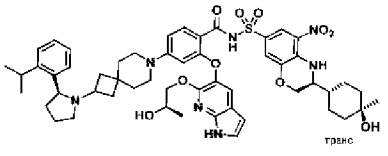
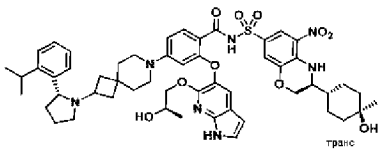
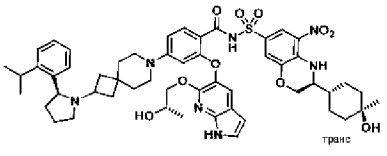
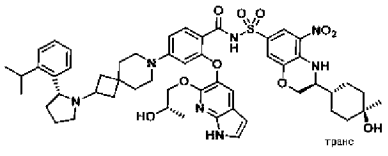
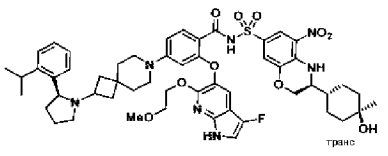
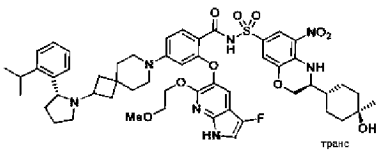
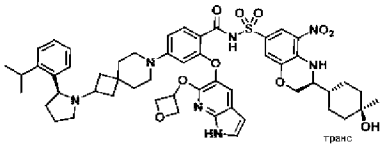
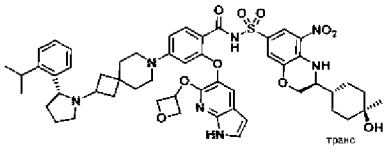
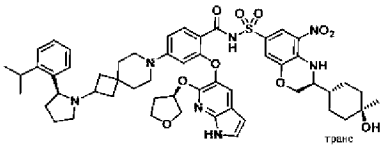
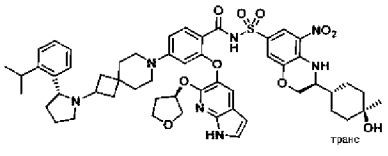
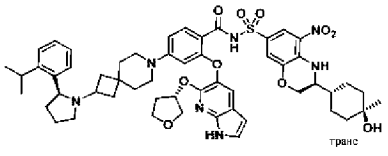
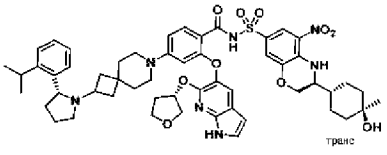
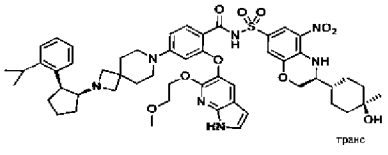
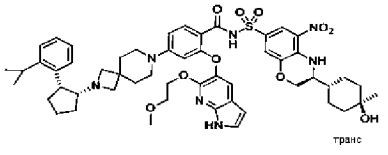
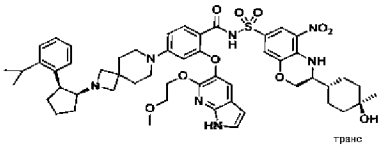
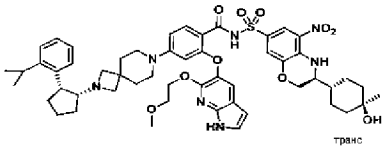
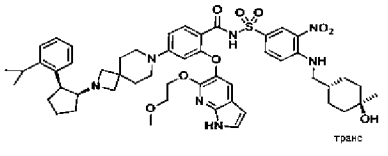
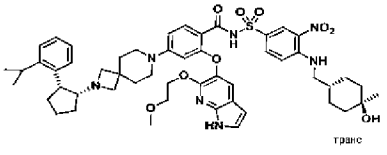
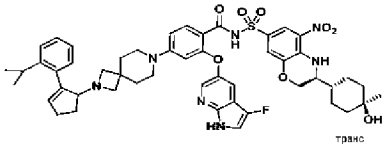
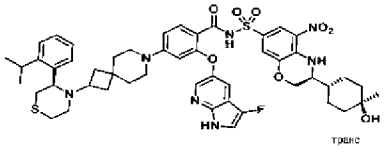
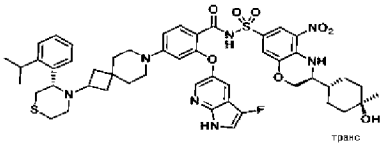
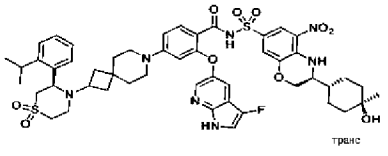
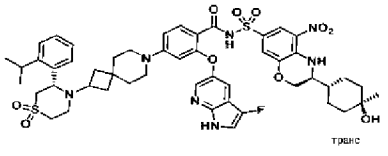
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

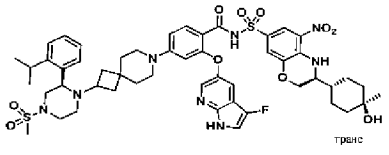
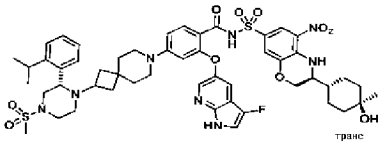
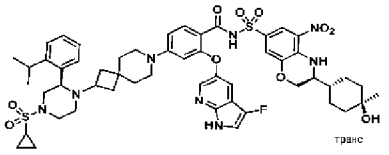
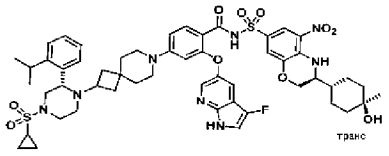
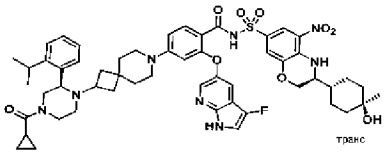
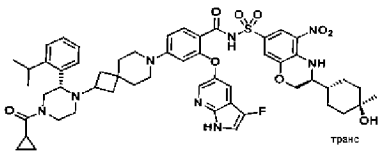
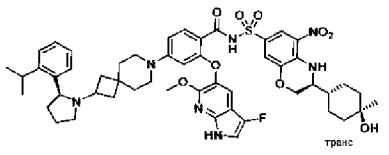
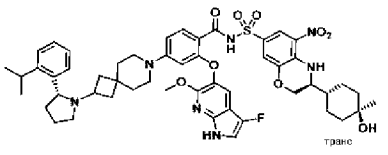
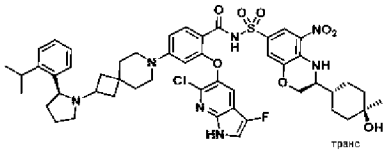
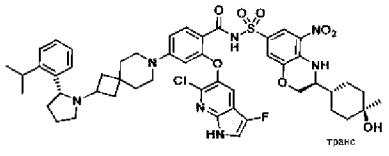
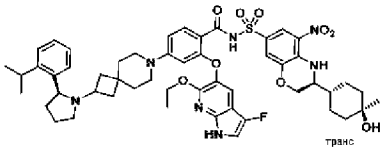
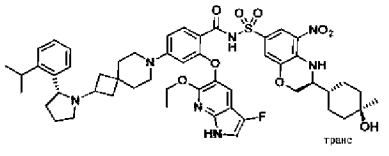
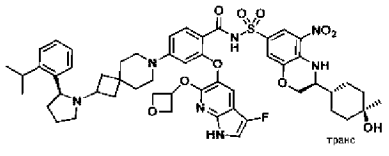
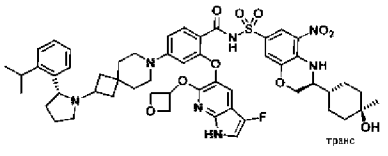
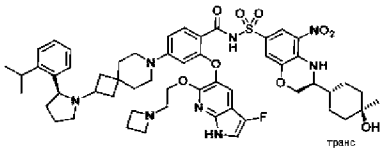
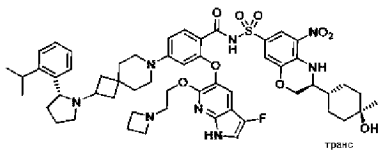
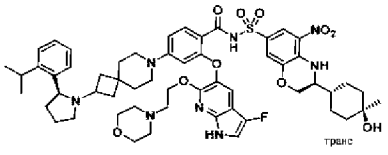
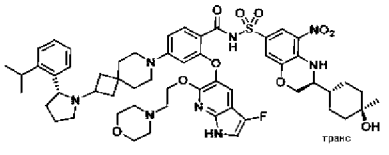
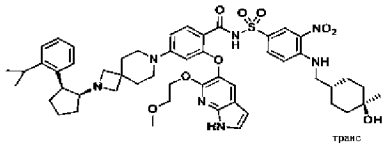
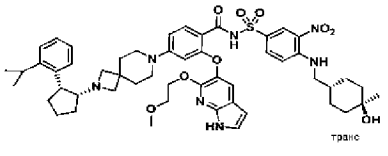
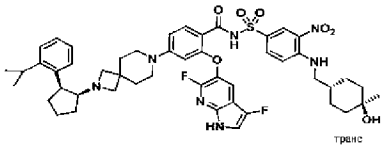
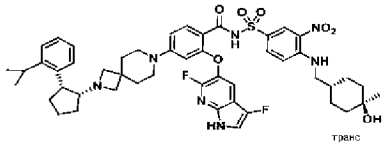
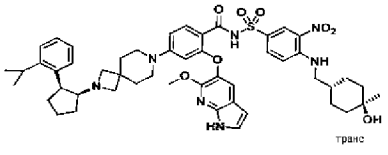
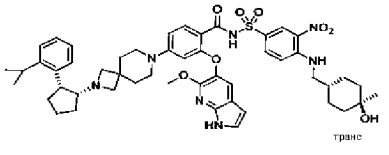
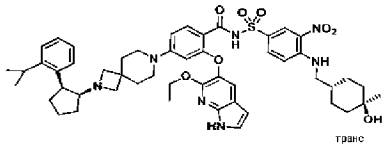
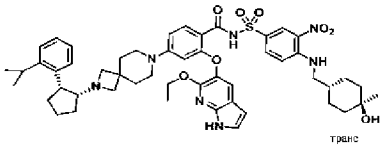
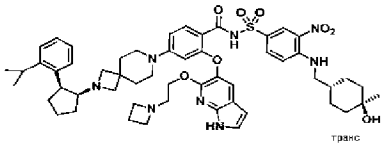
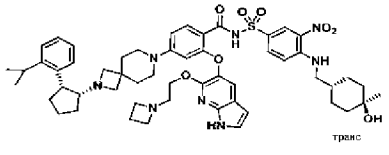
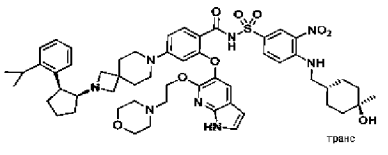
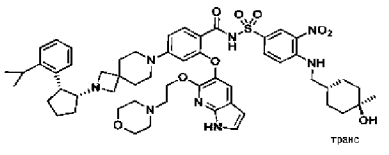
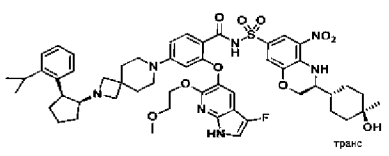
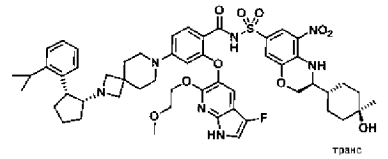
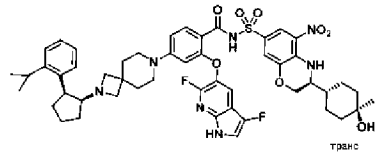
,


транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

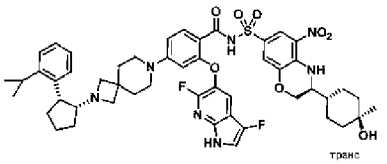
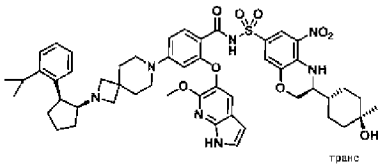
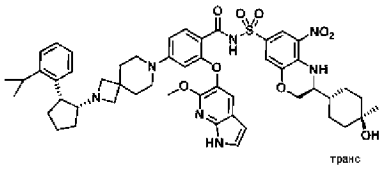
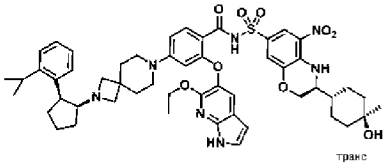
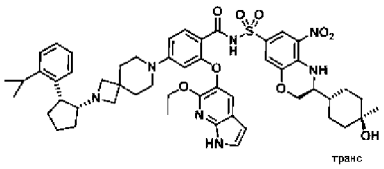
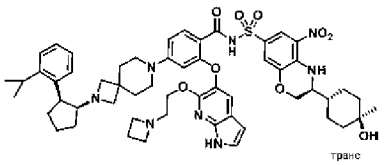
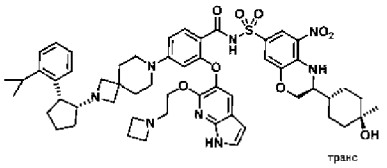
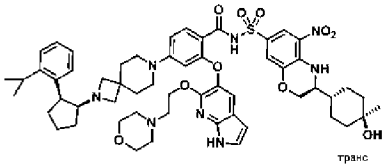
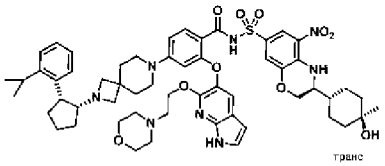
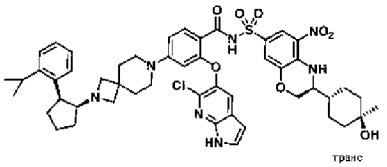
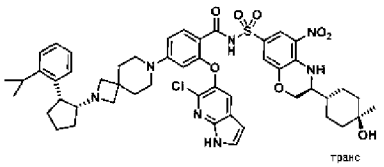
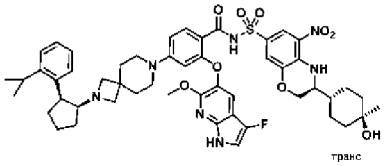
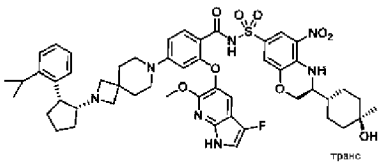
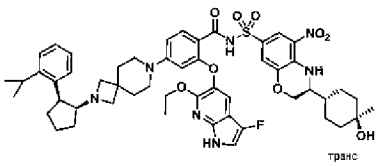
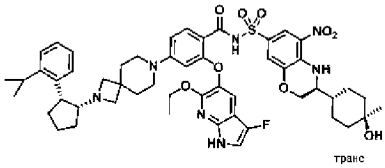
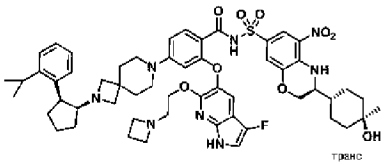
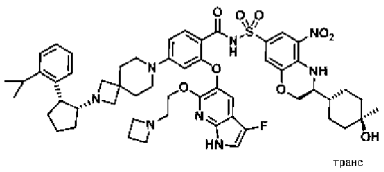
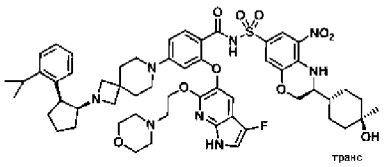
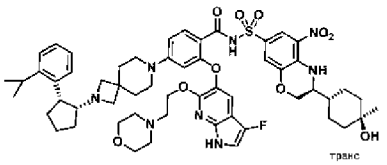
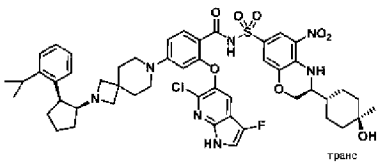
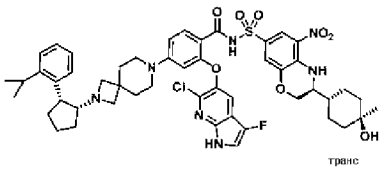
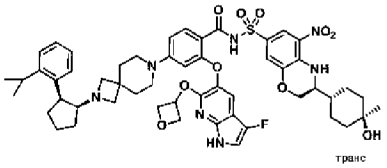
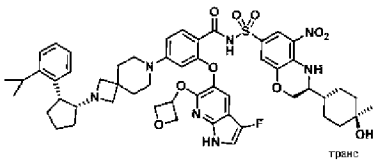
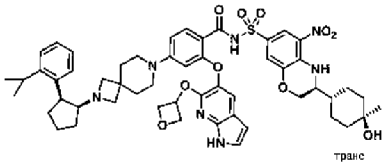
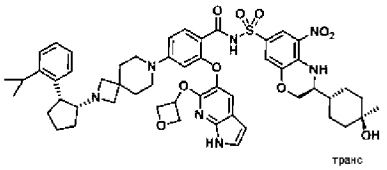
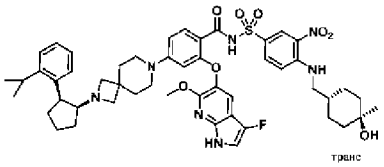
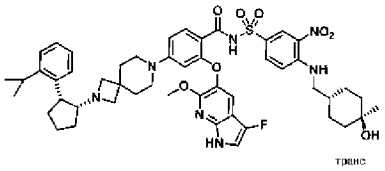
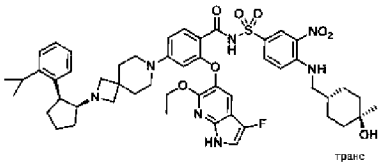
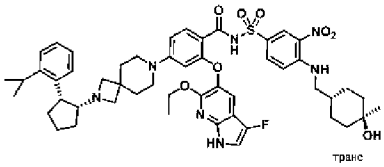
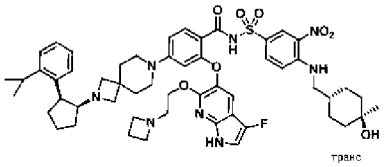
транс
,

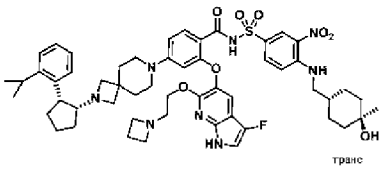
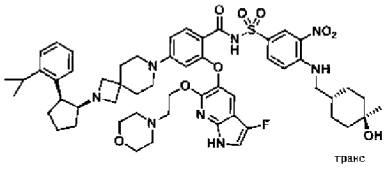
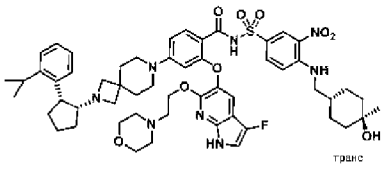
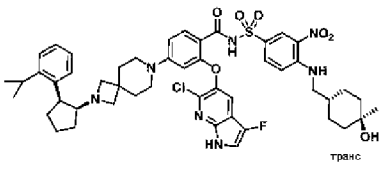
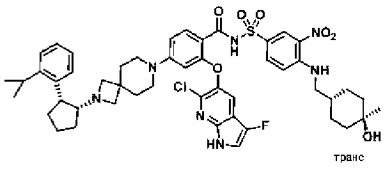
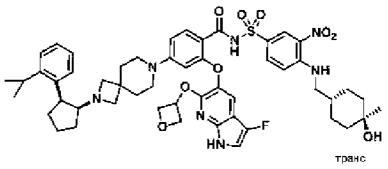
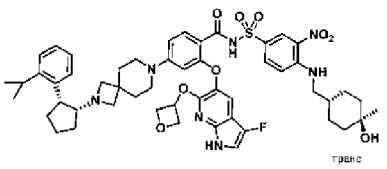
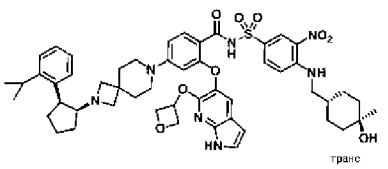
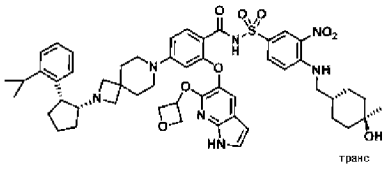
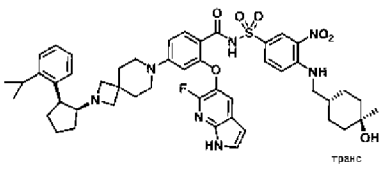
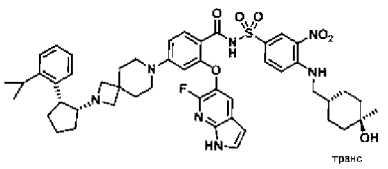
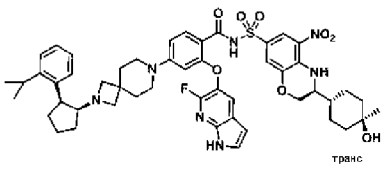
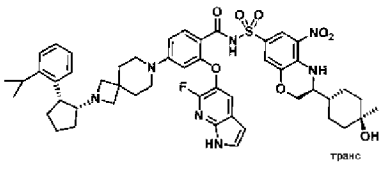
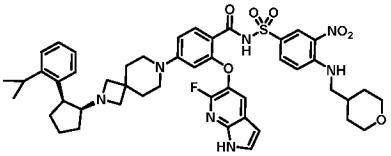
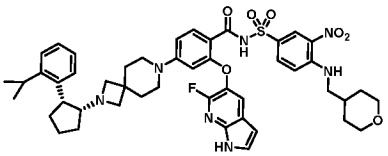
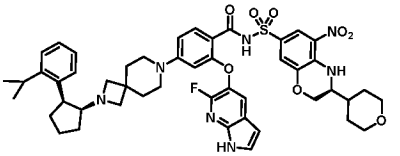
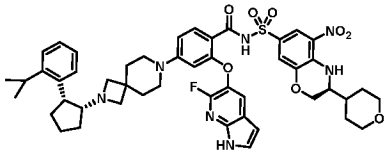
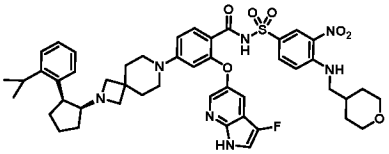
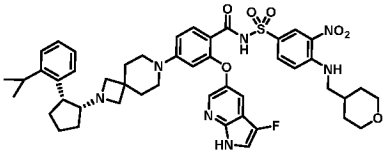
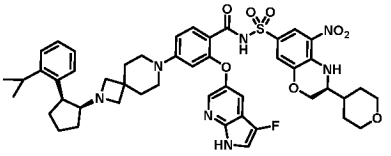
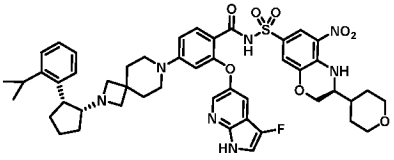
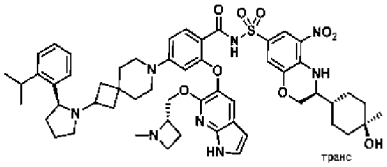
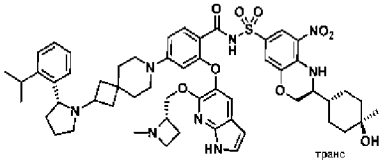
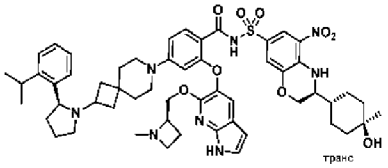
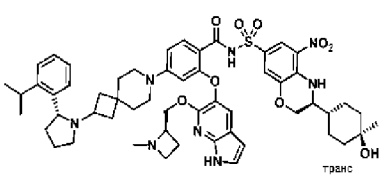
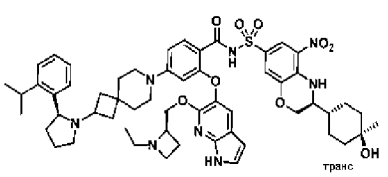
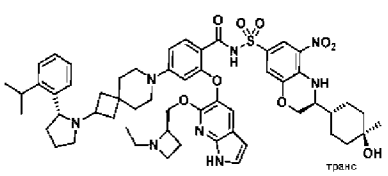
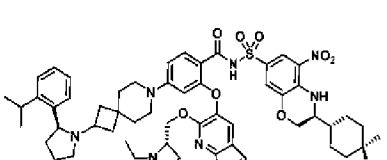
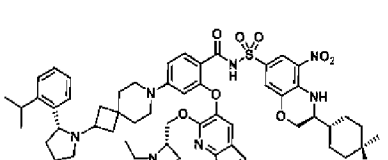
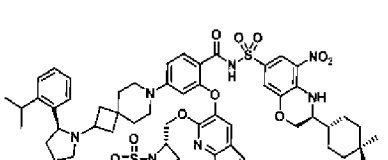

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

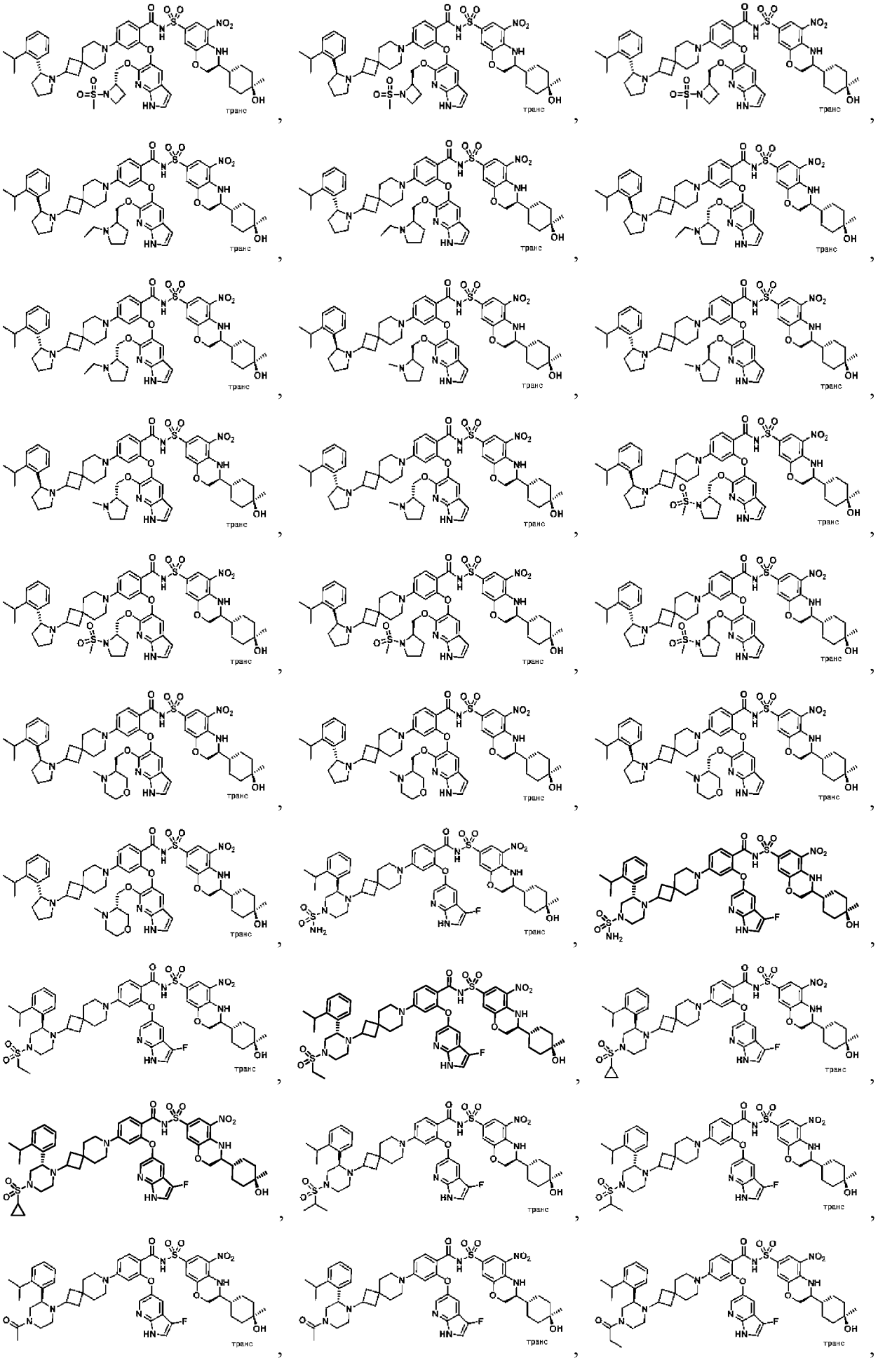

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

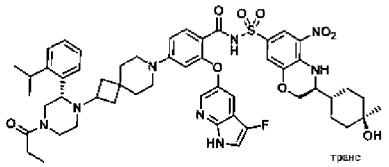
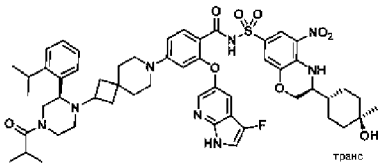
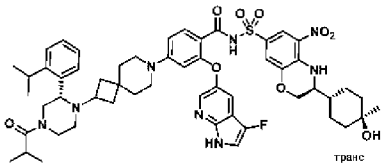
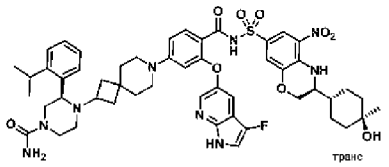
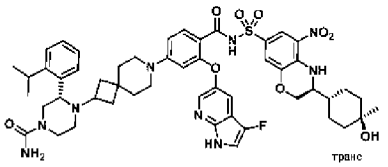
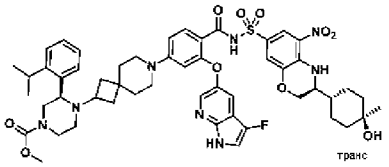
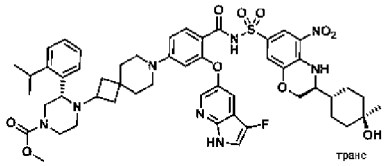
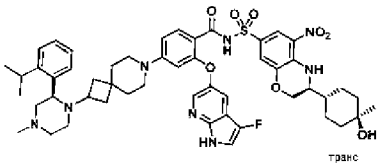
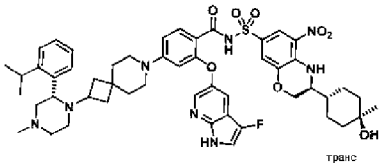
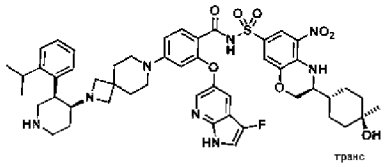
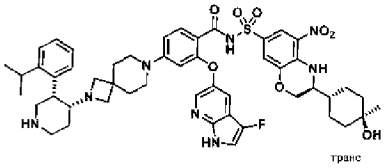
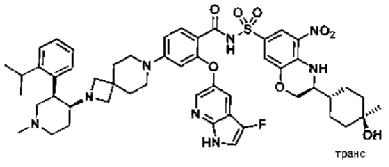
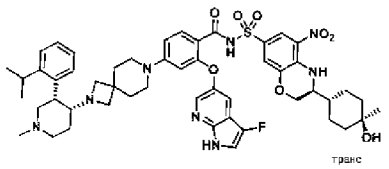
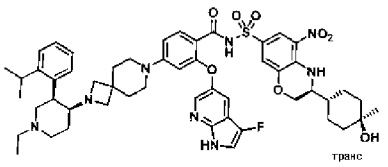
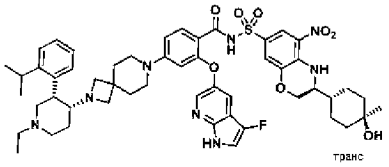
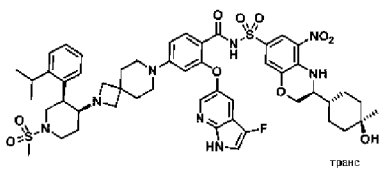
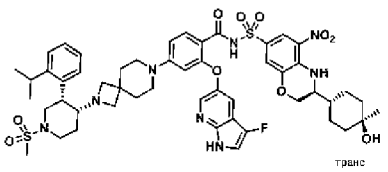
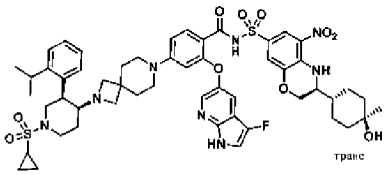
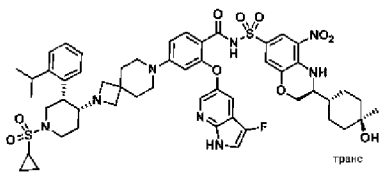
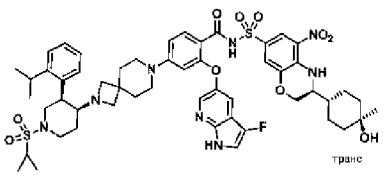
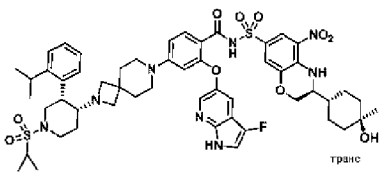
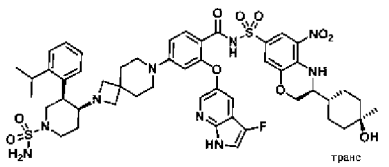
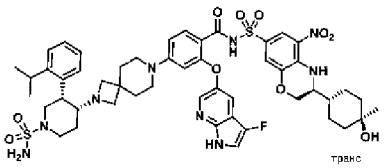
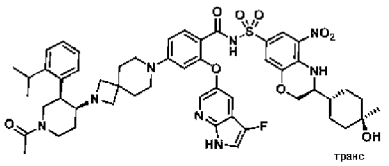
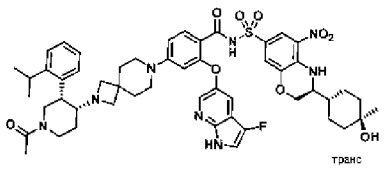
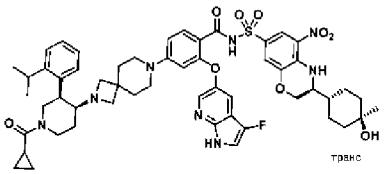
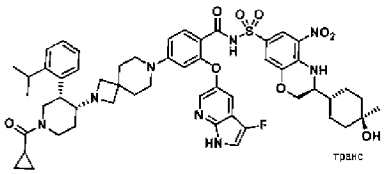
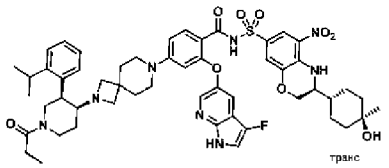
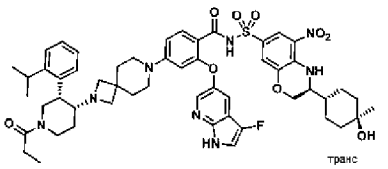
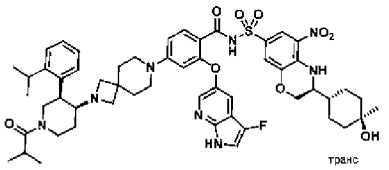

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

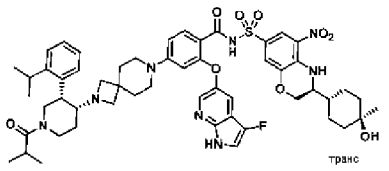
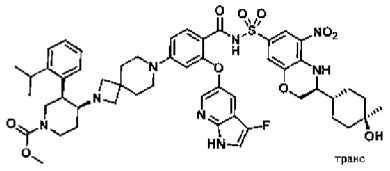
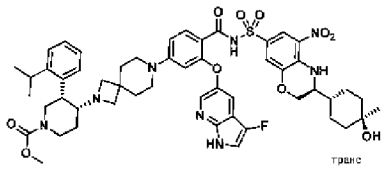
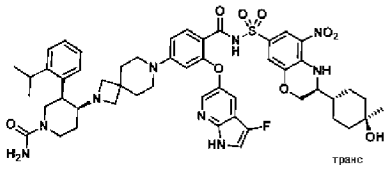
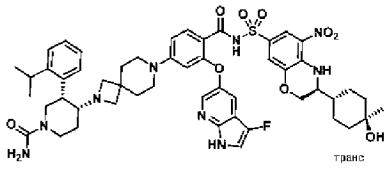
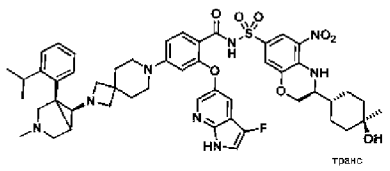
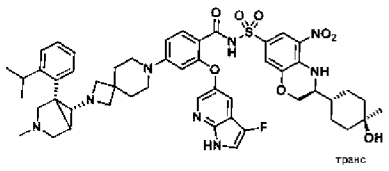
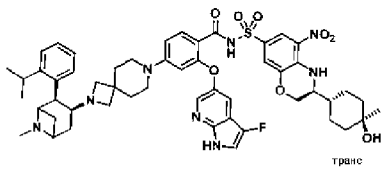
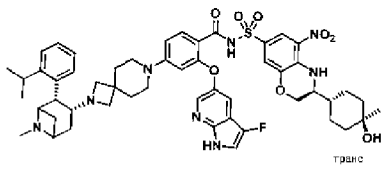
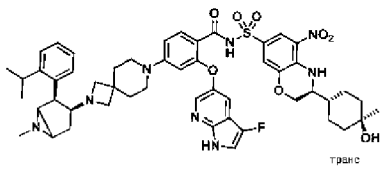
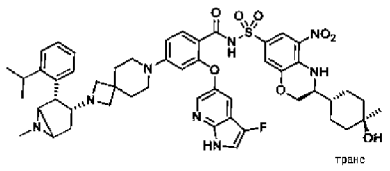
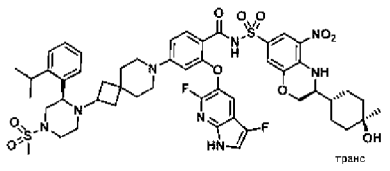
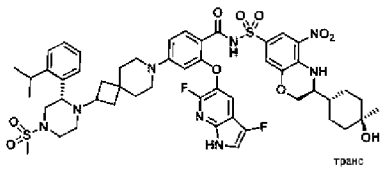
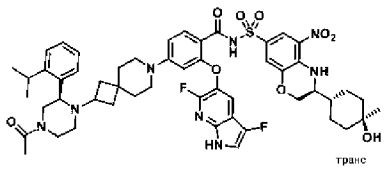
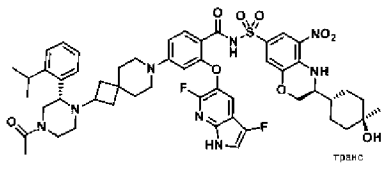
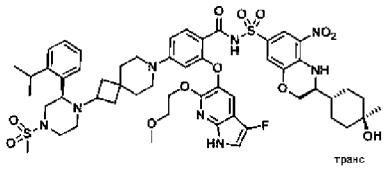
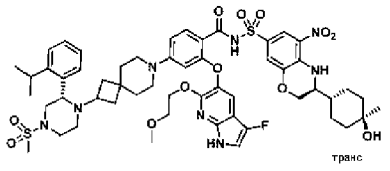
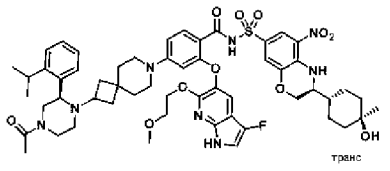
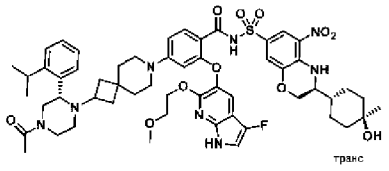
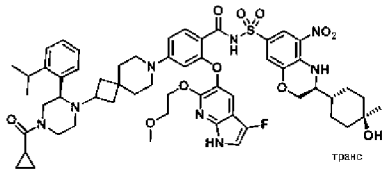
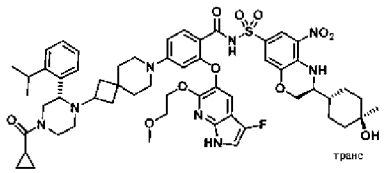
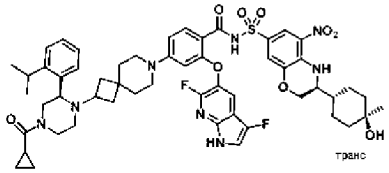
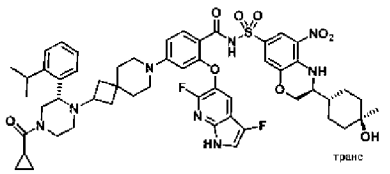
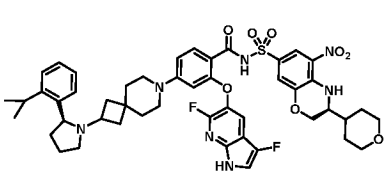
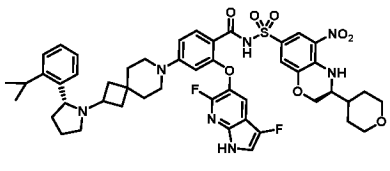
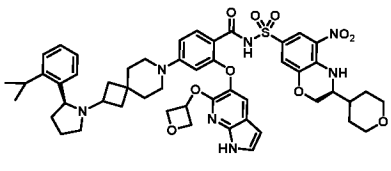
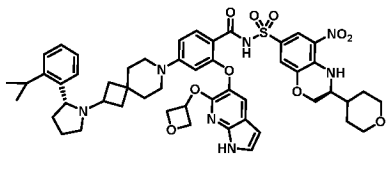
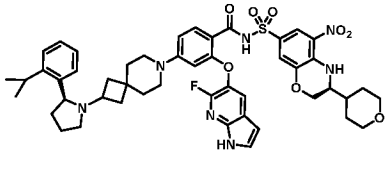
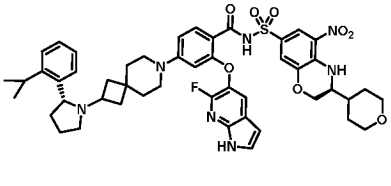
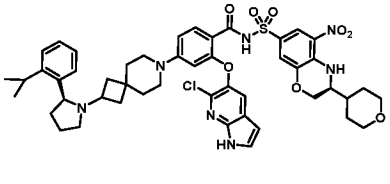



транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

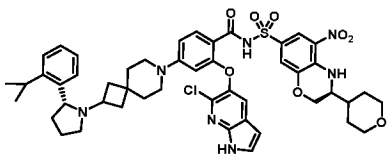
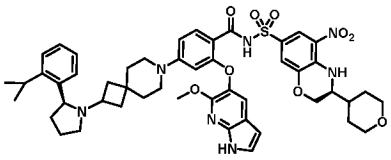
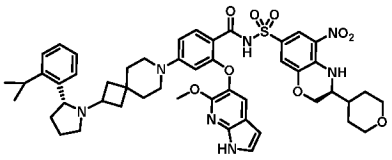
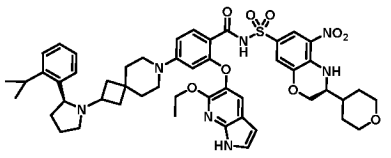
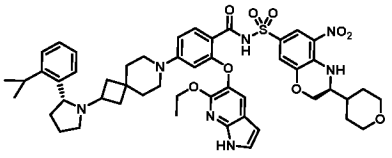
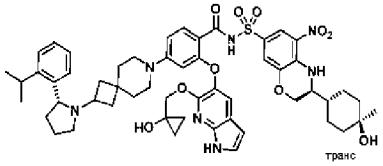
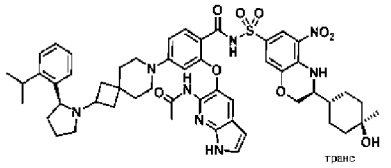
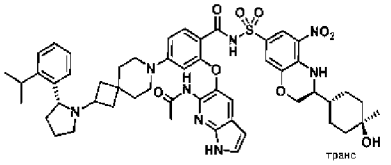
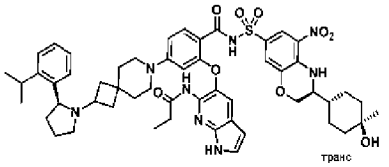
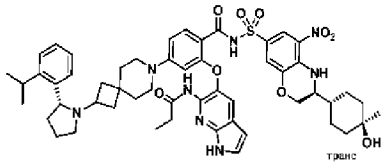
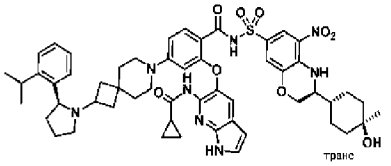
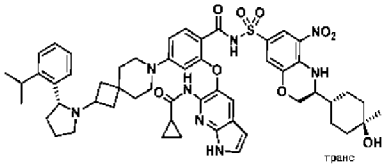
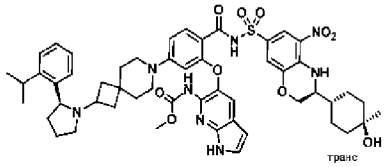
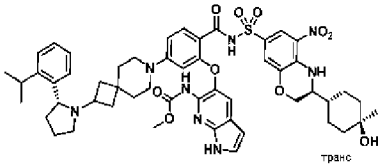
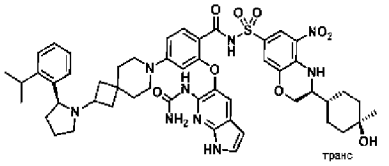
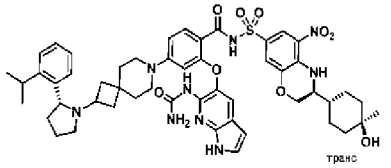
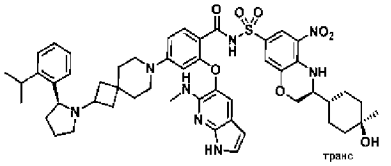
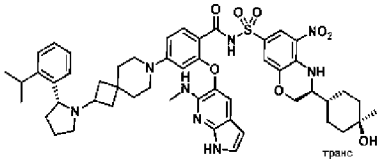
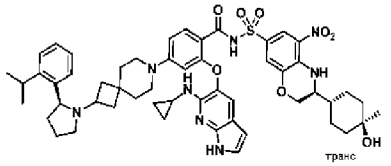
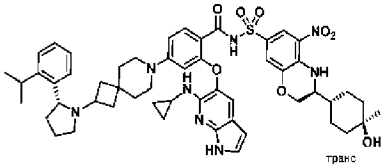
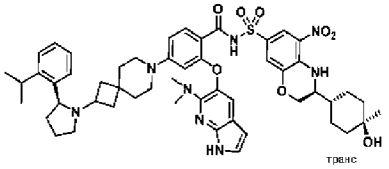
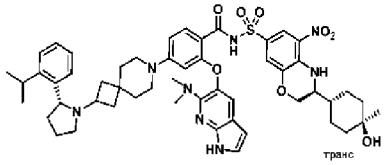
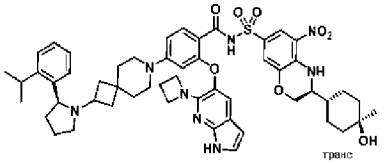
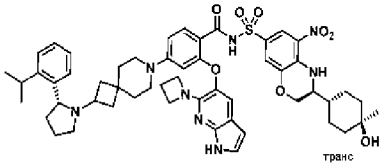
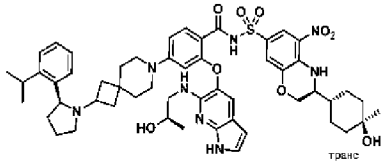
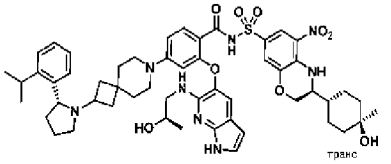
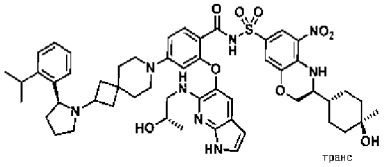
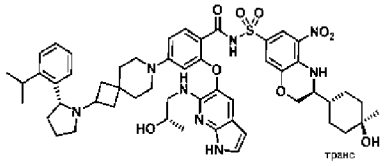
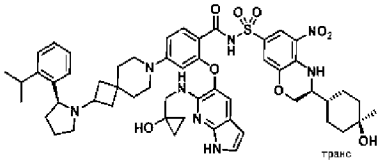
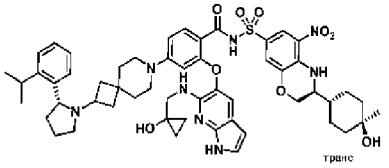
транс ,

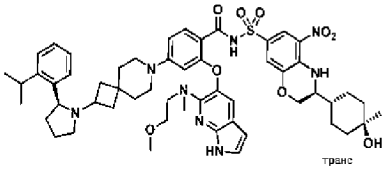
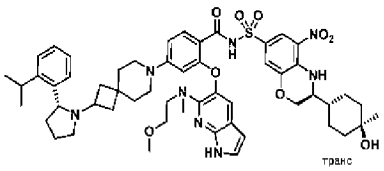
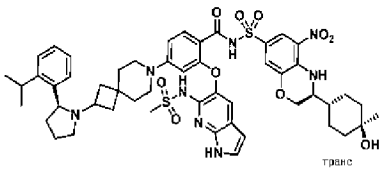
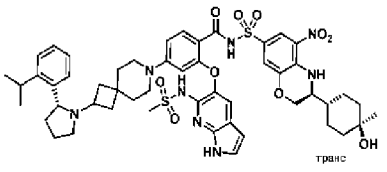
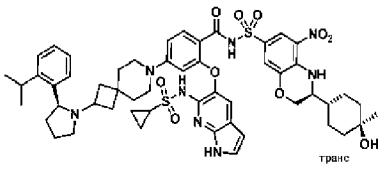
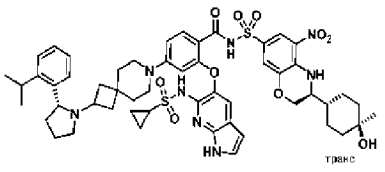
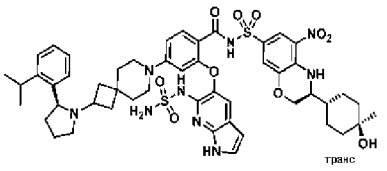
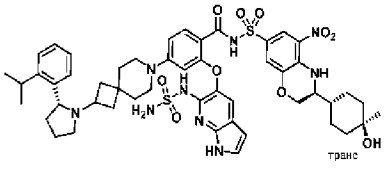
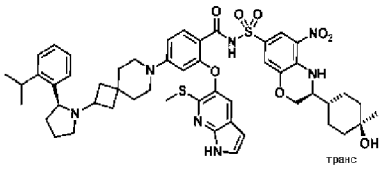
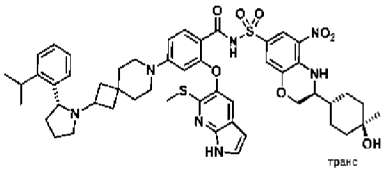
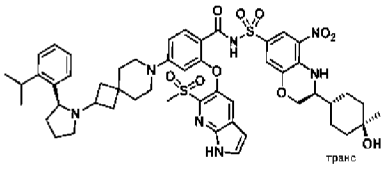
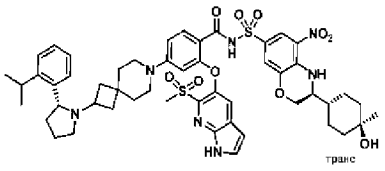
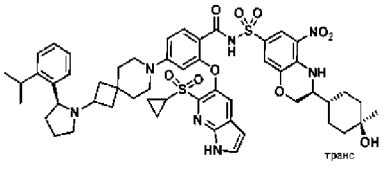
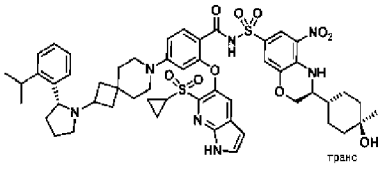
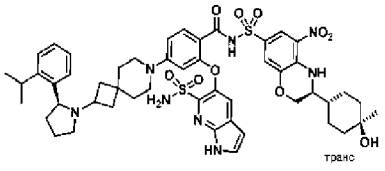
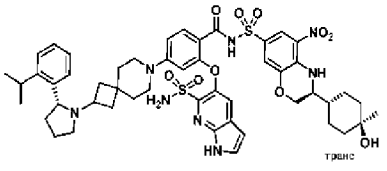
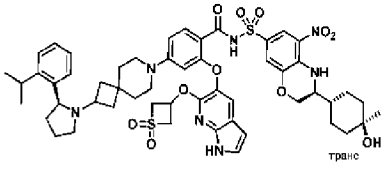
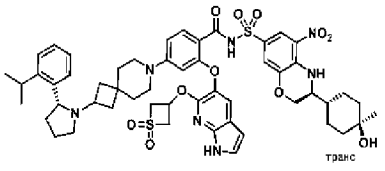
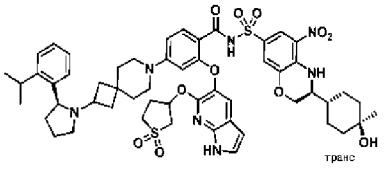
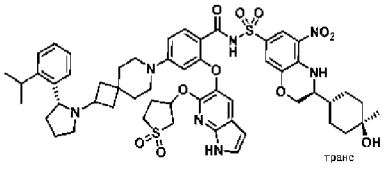
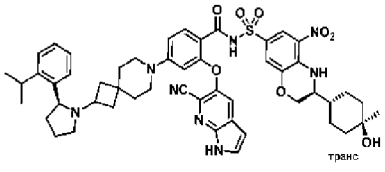
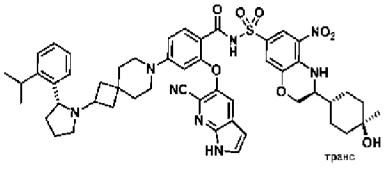
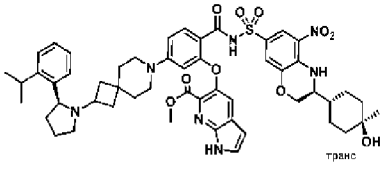
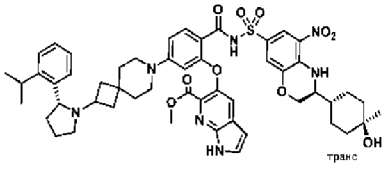
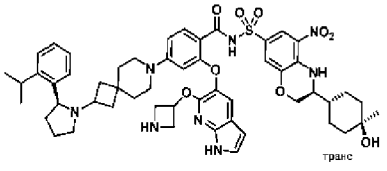
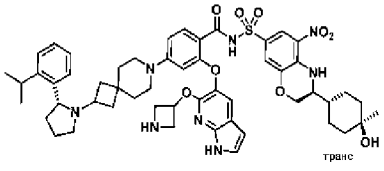
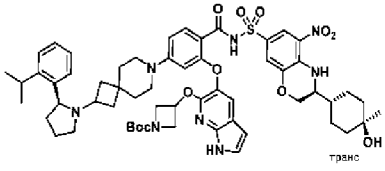
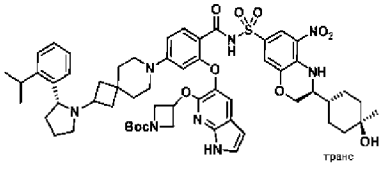
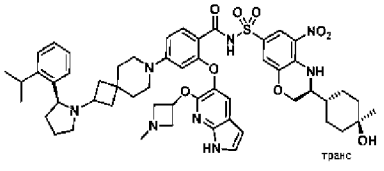
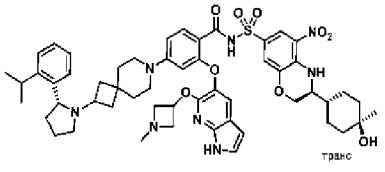

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

,

,

,

,

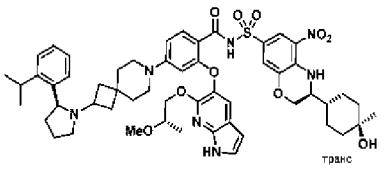
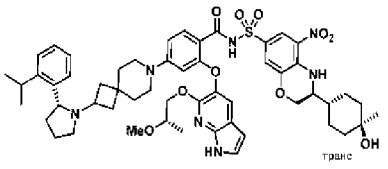
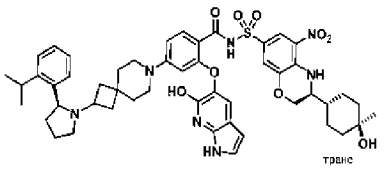
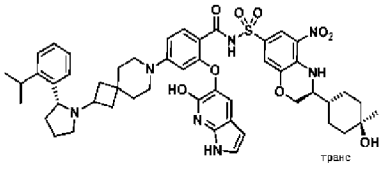
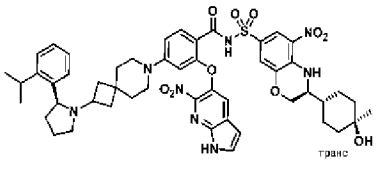
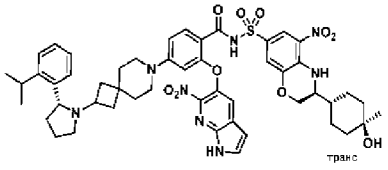
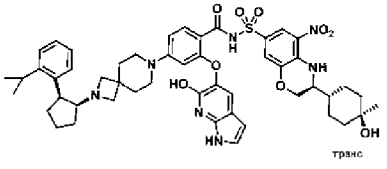
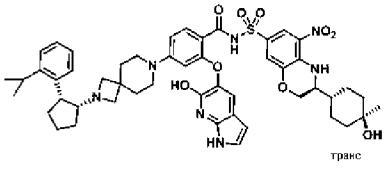
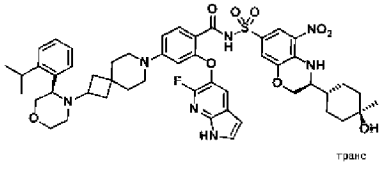
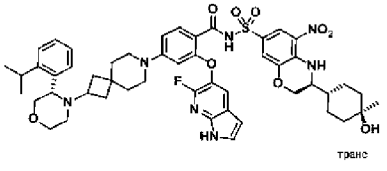
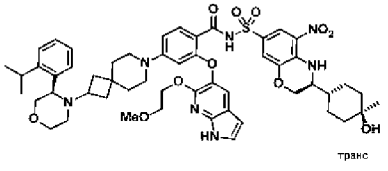
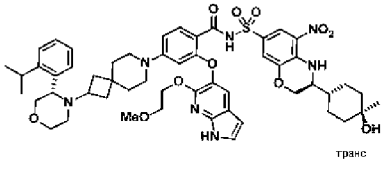
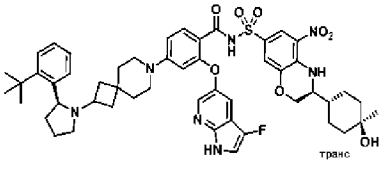
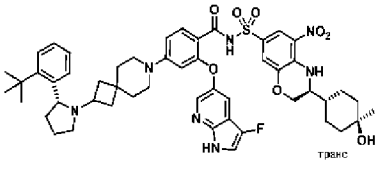
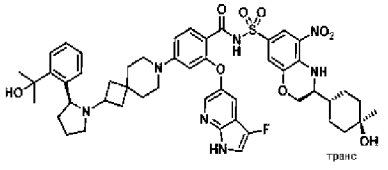
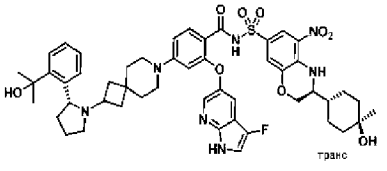
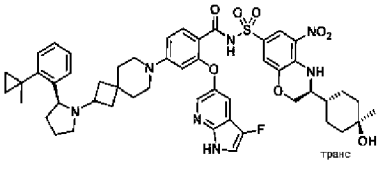
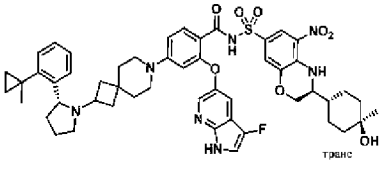
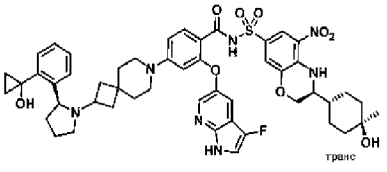
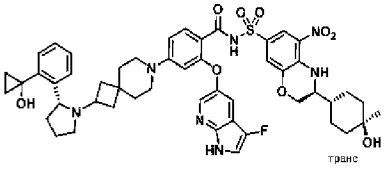
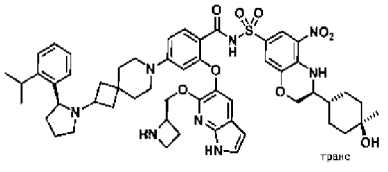
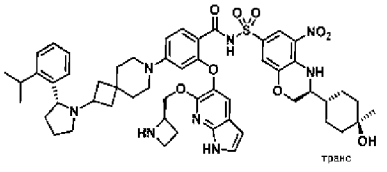
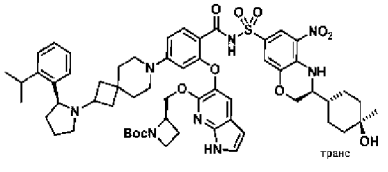
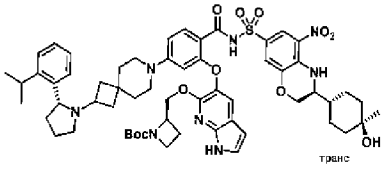
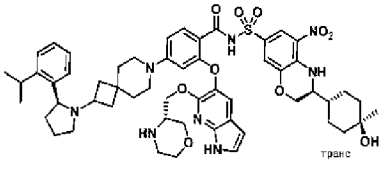
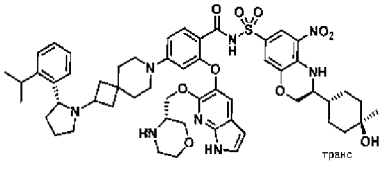
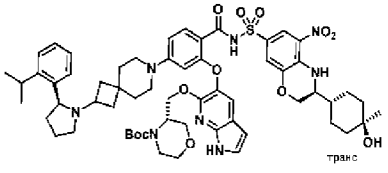
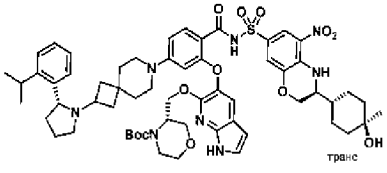
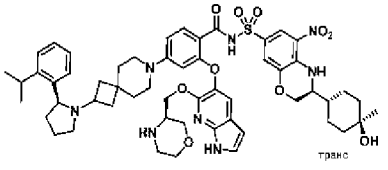
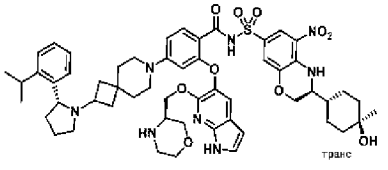
,

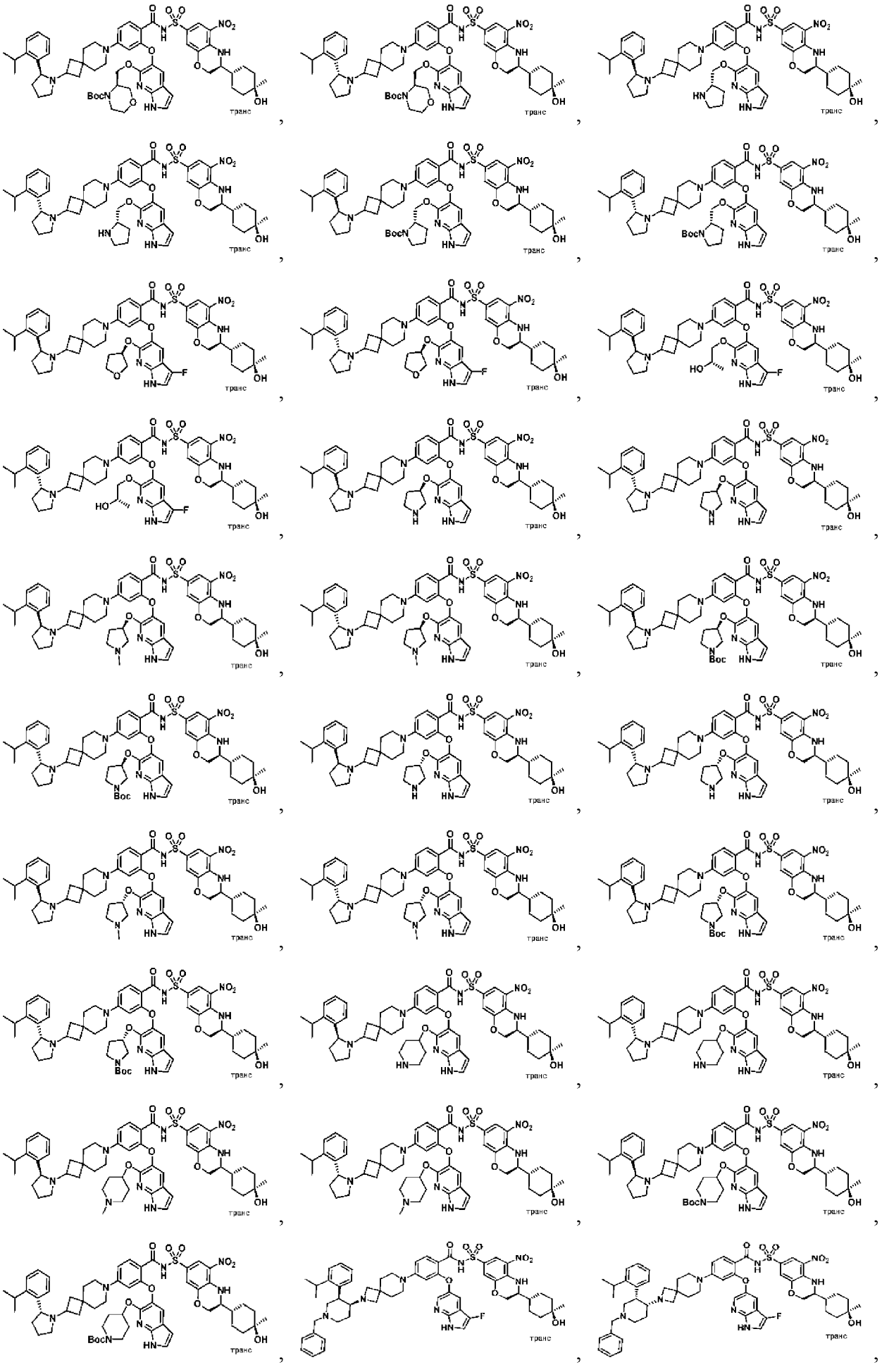
,

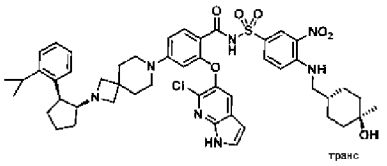
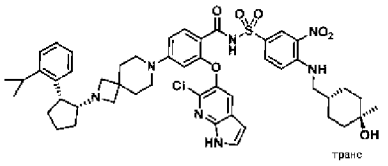
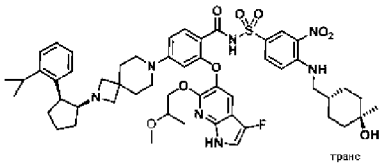
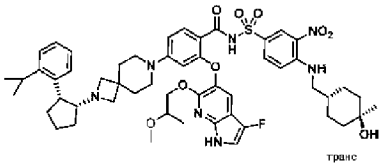
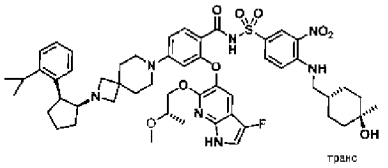
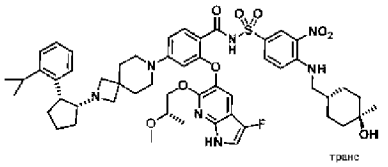
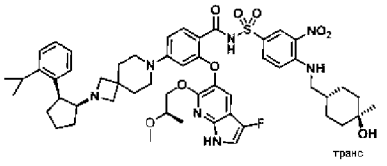
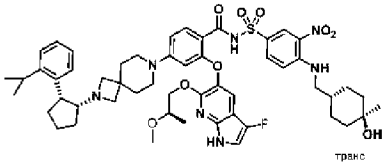
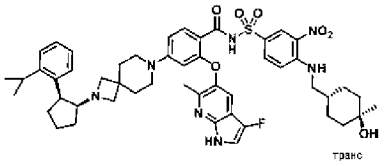
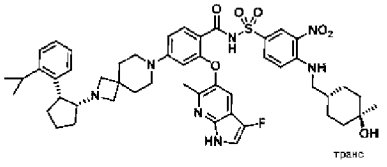
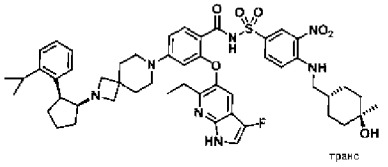
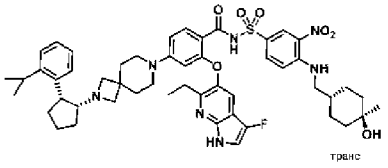
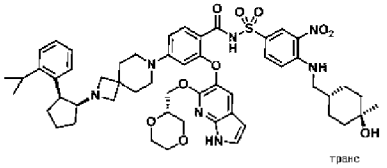
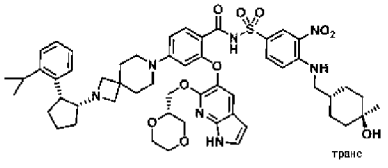
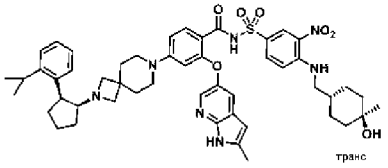
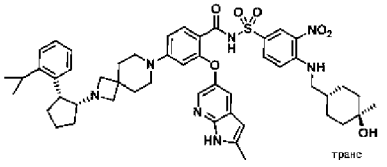
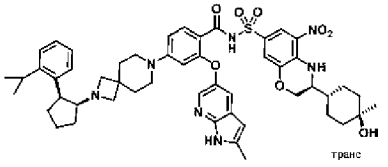
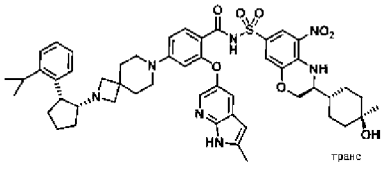
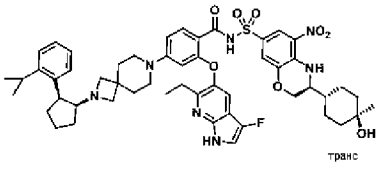
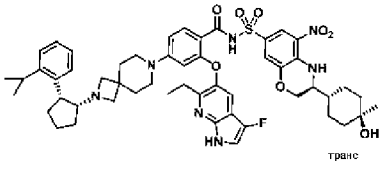
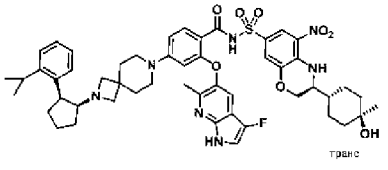
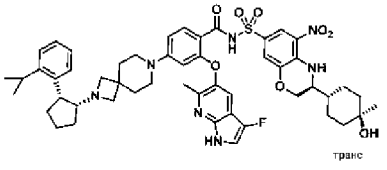
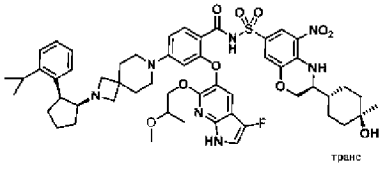
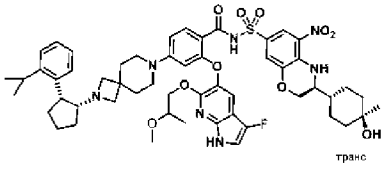
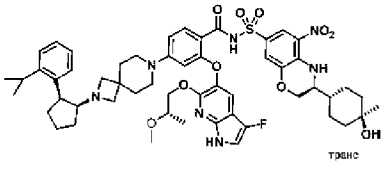
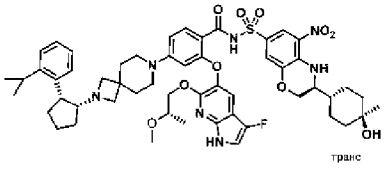
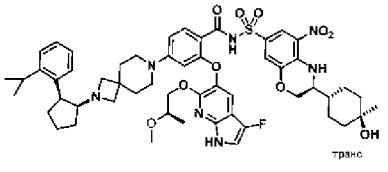
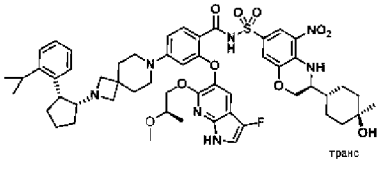
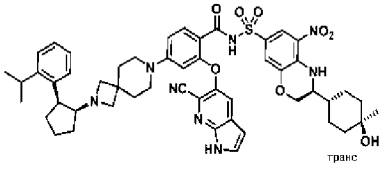
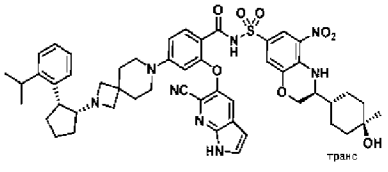
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,

транс
,


MeO
HN
транс
OH
,

MeO
HN
транс
OH
,

HO
HN
транс
OH
,

HO
HN
транс
OH
,

O2N
HN
транс
OH
,

O2N
HN
транс
OH
,

HO
HN
транс
OH
,

HO
HN
транс
OH
,

F
HN
транс
OH
,

F
HN
транс
OH
,

MeO
HN
транс
OH
,

MeO
HN
транс
OH
,

F
HN
транс
OH
,

F
HN
транс
OH
,

HO
F
HN
транс
OH
,

HO
F
HN
транс
OH
,

F
HN
транс
OH
,

F
HN
транс
OH
,

OH
F
HN
транс
OH
,

OH
F
HN
транс
OH
,

HN
HN
транс
OH
,

HN
HN
транс
OH
,

BocN
HN
транс
OH
,

BocN
HN
транс
OH
,

HN
HN
транс
OH
,

HN
HN
транс
OH
,

BocN
HN
транс
OH
,

BocN
HN
транс
OH
,

HN
HN
транс
OH
,

HN
HN
транс
OH
,

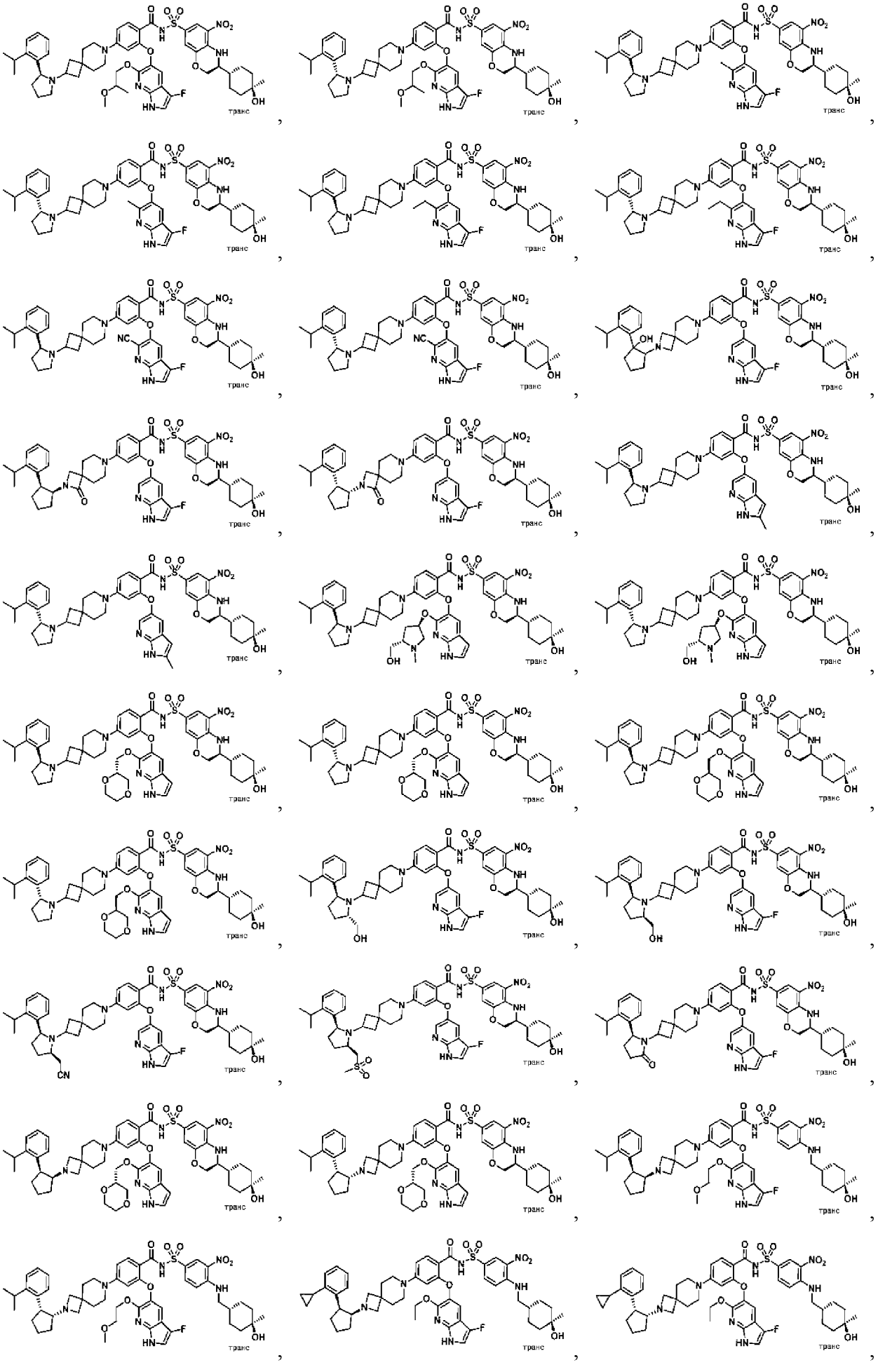


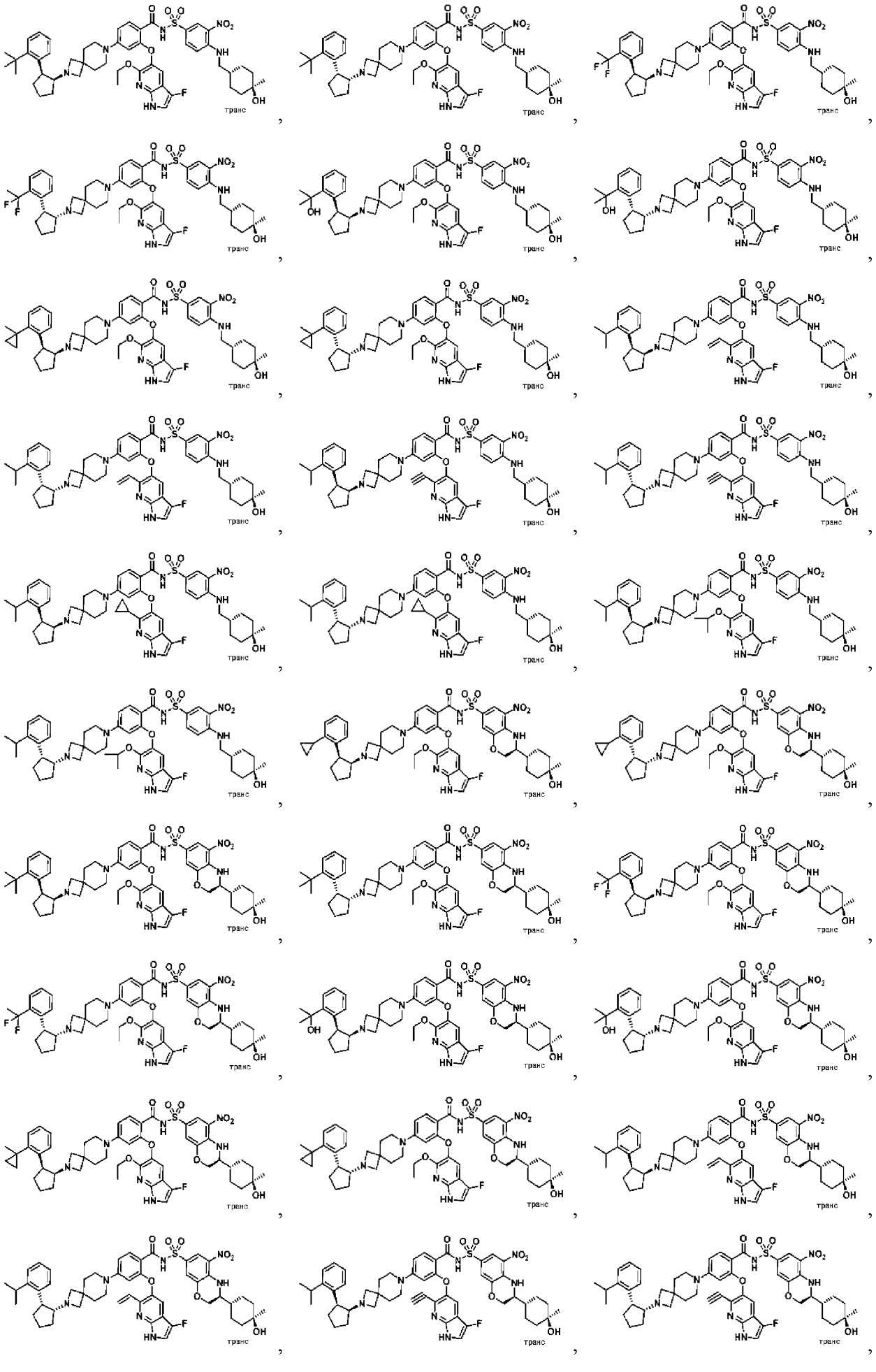

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

транс ,

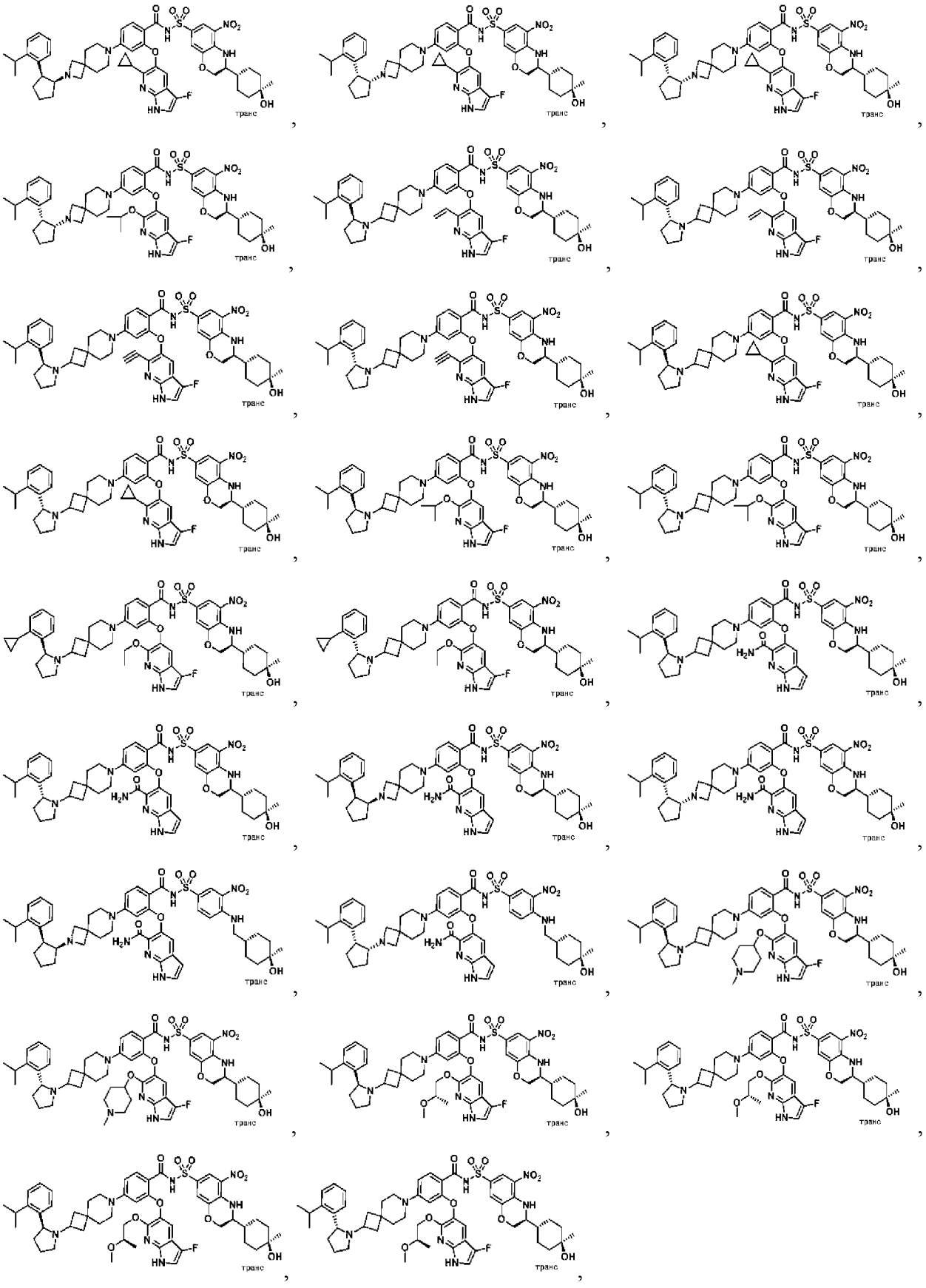
транс ,

транс ,

транс ,







и его фармацевтически приемлемые соли.

77. Фармацевтическая композиция, содержащей соединение по любому из пп. 1 – 76 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

78. Способ лечения, облегчения или предупреждения состояния, которое отвечает на ингибирование Bcl-2, включающий в себя введение нуждающемуся в таком лечении субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1 – 76 или его фармацевтически приемлемой соли или их фармацевтической композиции, и необязательно в комбинации со вторым терапевтически средством.

79. Применение соединения по любому из пп. 1-76 или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения нарушения пролиферации клеток или аутоиммунного заболевания.

80. Применение по п. 79, где нарушение пролиферации клеток включает в себя без ограничения злокачественную опухоль молочной железы, злокачественную опухоль яичника, злокачественную опухоль мочевого пузыря, злокачественную опухоль матки, злокачественную опухоль предстательной железы, злокачественную опухоль яичка, злокачественную опухоль легкого (включая NSCLC, SCLC, сквамозно-клеточную карциному или аденокарциному), злокачественную опухоль пищевода, злокачественную опухоль головы и шеи, колоректальную злокачественную опухоль, злокачественную опухоль почки (включая RCC), злокачественную опухоль печени (включая HCC), злокачественную опухоль поджелудочной железы, злокачественную опухоль желудка (т.е., рак желудка), злокачественную опухоль щитовидной железы, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), лимфобластный лейкоз, фолликулярную лимфому, лимфоидные злокачественные опухоли Т-клеточного или В-клеточного происхождения, меланому, миелогенный лейкоз и миелому.

81. Применение по п. 79, где аутоиммунное заболевание включает в себя без ограничения аллергию, болезнь Альцгеймера, острый диссеминированный энцефаломиелит, болезнь Аддисона, анкилозирующий спондилит, синдром антифосфолипидных антител, астму, атеросклероз, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунные гемолитические и тромбоцитопенические состояния, аутоиммунный гепатит, аутоиммунное заболевание внутреннего уха, буллезный пемфигоид, целиакию, болезнь Чагаса, хроническую обструктивную болезнь легких,

хроническую идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру (ITP), синдром Чарга-Штраусса, болезнь Крона, дерматомиозит, сахарный диабет 1 типа, эндометриоз, синдром Гудпасчера (и ассоциированный гломерулонефрит и легочное кровотечение), болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре, болезнь Хашимото, гнойный гидраденит, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, интерстициальный цистит, синдром раздраженного кишечника, эритематозную волчанку, кольцевидную склеродермию, рассеянный склероз, миастению гравис, нарколепсию, нейромиотонию, болезнь Паркинсона, вульгарный пемфигус, злокачественную анемию, полимиозит, первичный билиарный цирроз, псориаз, псориатический артрит, ревматоидный артрит, шизофрению, септический шок, склеродермию, болезнь Шегрена, системную красную волчанку (и ассоциированный гломерулонефрит), височный артериит, отторжение тканевого трансплантата и сверхострое отторжение трансплантированных органов, васкулит (ANCA-ассоциированный и другие васкулиты), витилиго и гранулематоз Вегенера.