

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390215 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.06

(22) Дата подачи заявки
2021.07.01

(51) Int. Cl. *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)
C07D 521/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(54) ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ МОЧЕВИНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ
JAK2 V617F

(31) 63/047,483; 63/164,302

(32) 2020.07.02; 2021.03.22

(33) US

(86) PCT/US2021/040185

(87) WO 2022/006457 2022.01.06

(71) Заявитель:
ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:

Эй Янрен, Атасойлу Онур, Бай Юй,
Барбоса Джозеф, Бернс Дэвид М.,
Леви Дэниел, Даути Брент, Фэн Хао,
Конкол Лич С., Лай Чэн-Тсуньг, Лю
Сюнь, Мей Сун, Пань Цзюнь, Ван
Хайшэн, У Лянсин, Яо Вэньцин, Юэ
Эдди В. (US)

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

(57) В изобретении представлены трициклические соединения мочевины, модулирующие активность варианта V617F JAK2, которые применимы при лечении различных заболеваний, включая рак.

A1

202390215

202390215

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577159ЕА/042

ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ МОЧЕВИНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ JAK2 V617F

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

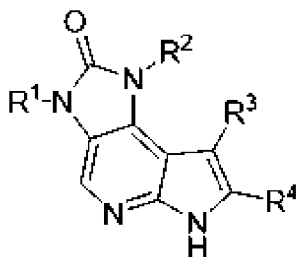
Настоящее изобретение относится к соединениям трициклической мочевины, модулирующим активность варианта V617F JAK2, и они пригодны при лечении заболеваний, связанных с вариантом V617F JAK2, включая рак.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Янус-киназа (JAK) 2 играет ключевую роль в передаче сигналов от нескольких цитокиновых рецепторов. Мутант JAK2 V617F является наиболее распространенным молекулярным событием, ассоциированным с миелопролиферативными новообразованиями. Селективное нацеливание на мутант JAK2 V617F может быть полезным для лечения различных патологий при щадящих основных функциях JAK2. Эта заявка направлена на эту потребность и другие.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

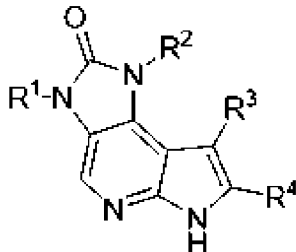
Настоящее изобретение относится, *среди прочего*, к соединениям формулы I:



В настоящем изобретении дополнительно представлено применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного препарата для применения в любом из способов, описанных в данном документе.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящей заявке представлены соединения формулы I:



I

или их фармацевтически приемлемые соли, где:

R^1 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил R^1 необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{1A} ;

каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, оксо, CN, NO_2 , OR^{a11} , SR^{a11} , $NHOR^{a11}$, $C(O)R^{b11}$, $C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $C(O)NR^{c11}(OR^{a11})$, $C(O)OR^{a11}$, $OC(O)R^{b11}$, $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(O)R^{b11}$, $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$, $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $C(=NR^{e11})R^{b11}$, $C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(=NR^{e11})R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)(=NR^{e11})R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)R^{b11}$, $S(O)NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)_2R^{b11}$, $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, $OS(O)(=NR^{e11})R^{b11}$ и $OS(O)_2R^{b11}$;

каждый R^{a11} , R^{b11} , R^{c11} и R^{d11} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил R^{a11} , R^{b11} , R^{c11} и R^{d11} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^M ;

каждый R^{e11} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

R^2 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^2 необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{2A} ;

каждый R^{2A} независимо выбран из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-

членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, CN, NO₂, OR^{a21}, SR^{a21}, NHOR^{a21}, C(O)R^{b21}, C(O)NR^{c21}R^{d21}, C(O)NR^{c21}(OR^{a21}), C(O)OR^{a21}, OC(O)R^{b21}, OC(O)NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}C(O)R^{b21}, NR^{c21}C(O)OR^{a21}, NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}, C(=NR^{e21})R^{b21}, C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}C(=NR^{e21})R^{b21}, NR^{c21}S(O)R^{b21}, NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}S(O)₂R^{b21}, NR^{c21}S(O)(=NR^{e21})R^{b21}, NR^{c21}S(O)₂NR^{c21}R^{d21}, S(O)R^{b21}, S(O)NR^{c21}R^{d21}, S(O)₂R^{b21}, S(O)₂NR^{c21}R^{d21}, OS(O)(=NR^{e21})R^{b21}, OS(O)₂R^{b21}, SF₅, P(O)R^{f21}R^{g21}, OP(O)(OR^{h21})(ORⁱ²¹), P(O)(OR^{h21})(ORⁱ²¹) и BR^{j21}R^{k21}, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{2A} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{2B};

каждый R^{a21}, R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{a21}, R^{c21} и R^{d21} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{2B};

или любые R^{c21} и R^{d21}, присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-10-членную гетероарильную или 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-10-членная гетероарильная или 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B};

каждый R^{b21} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{b21} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{2B};

каждый R^{e21} независимо выбран из H, OH, CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-;

каждый R^{f21} и R^{g21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{h21} и R^{i21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{j21} и R^{k21} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любой R^{j21} и R^{k21} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{2B} независимо выбран из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO₂, OR^{a22}, SR^{a22}, NHOR^{a22}, C(O)R^{b22}, C(O)NR^{c22}R^{d22}, C(O)NR^{c22}(OR^{a22}), C(O)OR^{a22}, OC(O)R^{b22}, OC(O)NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}C(O)R^{b22}, NR^{c22}C(O)OR^{a22}, NR^{c22}C(O)NR^{c22}R^{d22}, C(=NR^{e22})R^{b22}, C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}C(=NR^{e22})R^{b22}, NR^{c22}S(O)R^{b22}, NR^{c22}S(O)NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}S(O)₂R^{b22}, NR^{c22}S(O)(=NR^{e22})R^{b22}, NR^{c22}S(O)₂NR^{c22}R^{d22}, S(O)R^{b22}, S(O)NR^{c22}R^{d22}, S(O)₂R^{b22}, S(O)₂NR^{c22}R^{d22}, OS(O)(=NR^{e22})R^{b22}, OS(O)₂R^{b22}, SF₅, P(O)R^{f22}R^{g22}, OP(O)(OR^{h22})(ORⁱ²²), P(O)(OR^{h22})(ORⁱ²²) и BR^{j22}R^{k22}, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{2B} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{2C} ;

каждый R^{a22} , R^{c22} и R^{d22} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{a22} , R^{c22} и R^{d22} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{2C} ;

или любой R^{c22} и R^{d22} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-10-членную гетероарильную или 4-

10-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-10-членная гетероарильная или 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2C} ;

каждый R^{b22} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{b22} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{2C} ;

каждый R^{e22} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{f22} и R^{g22} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{h22} и R^{i22} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{j22} и R^{k22} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любой R^{j22} и R^{k22} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{2C} независимо выбран из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO_2 , OR^{a23} , SR^{a23} , $NHOR^{a23}$, $C(O)R^{b23}$, $C(O)NR^{c23}R^{d23}$, $C(O)NR^{c23}(OR^{a23})$, $C(O)OR^{a23}$, $OC(O)R^{b23}$, $OC(O)NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}C(O)R^{b23}$, $NR^{c23}C(O)OR^{a23}$, $NR^{c23}C(O)NR^{c23}R^{d23}$, $C(=NR^{e23})R^{b23}$, $C(=NR^{e23})NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}C(=NR^{e23})NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}C(=NR^{e23})R^{b23}$, $NR^{c23}S(O)R^{b23}$, $NR^{c23}S(O)NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}S(O)_2R^{b23}$, $NR^{c23}S(O)(=NR^{e23})R^{b23}$, $NR^{c23}S(O)_2NR^{c23}R^{d23}$, $S(O)R^{b23}$, $S(O)NR^{c23}R^{d23}$, $S(O)_2R^{b23}$,

$S(O)_2NR^{c23}R^{d23}$, $OS(O)(=NR^{e23})R^{b23}$ и $OS(O)_2R^{b23}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{2C} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M ;

каждый R^{a23} , R^{c23} и R^{d23} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{a23} , R^{c23} и R^{d23} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M ;

или любой R^{c23} и R^{d23} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-6-членную гетероарильную или 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-6-членная гетероарильная или 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M ;

каждый R^{b23} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{b23} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M ;

каждый R^{e23} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

R^3 выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $NHOR^{a3}$, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)NR^{c3}(OR^{a3})$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)(=NR^{e3})R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $OS(O)(=NR^{e3})R^{b3}$, $OS(O)_2R^{b3}$, SF_5 , $P(O)R^{f3}R^{g3}$, $OP(O)(OR^{h3})(OR^{i3})$,

$P(O)(OR^{h3})(OR^{i3})$ и $BR^{j3}R^{k3}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^3 необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{3A} ;

каждый R^{a3} , R^{c3} и R^{d3} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{a3} , R^{c3} и R^{d3} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{3A} ;

или любой R^{c3} и R^{d3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-10-членную гетероарильную или 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-10-членная гетероарильная или 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3A} ;

каждый R^{b3} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{b3} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{3A} ;

каждый R^{e3} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{f3} и R^{g3} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{h3} и R^{i3} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-

членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-;

каждый R^{j3} и R^{k3} независимо выбран из OH, C₁₋₆ алкокси и C₁₋₆ галогеналкокси;

или любой R^{j3} и R^{k3}, присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила;

каждый R^{3A} независимо выбран из галогена, оксо, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, CN, NO₂, OR^{a31}, SR^{a31}, NHOR^{a31}, C(O)R^{b31}, C(O)NR^{c31}R^{d31}, C(O)NR^{c31}(OR^{a31}), C(O)OR^{a31}, OC(O)R^{b31}, OC(O)NR^{c31}R^{d31}, NR^{c31}R^{d31}, NR^{c31}NR^{c31}R^{d31}, NR^{c31}C(O)R^{b31}, NR^{c31}C(O)OR^{a31}, NR^{c31}C(O)NR^{c31}R^{d31}, C(=NR^{e31})R^{b31}, C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}, NR^{c31}C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}, NR^{c31}C(=NR^{e31})R^{b31}, NR^{c31}S(O)R^{b31}, NR^{c31}S(O)NR^{c31}R^{d31}, NR^{c31}S(O)₂R^{b31}, NR^{c31}S(O)(=NR^{e31})R^{b31}, NR^{c31}S(O)₂NR^{c31}R^{d31}, S(O)R^{b31}, S(O)NR^{c31}R^{d31}, S(O)₂R^{b31}, S(O)₂NR^{c31}R^{d31}, OS(O)(=NR^{e31})R^{b31}, OS(O)₂R^{b31}, SF₅, P(O)R^{f31}R^{g31}, OP(O)(OR^{h31})(ORⁱ³¹), P(O)(OR^{h31})(ORⁱ³¹) и BR^{j31}R^{k31}, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{3A} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{3B};

каждый R^{a31}, R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{a31}, R^{c31} и R^{d31} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{3B};

или любой R^{c31} и R^{d31}, присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-10-членную гетероарильную или 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-10-членная гетероарильная или 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3B};

каждый R^{b31} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный

гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{b31} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{3B} ;

каждый R^{e31} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{f31} и R^{g31} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{h31} и R^{i31} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{j31} и R^{k31} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любой R^{j31} и R^{k31} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{3B} независимо выбран из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO_2 , OR^{a32} , SR^{a32} , $NHOR^{a32}$, $C(O)R^{b32}$, $C(O)NR^{c32}R^{d32}$, $C(O)NR^{c32}(OR^{a32})$, $C(O)OR^{a32}$, $OC(O)R^{b32}$, $OC(O)NR^{c32}R^{d32}$, $NR^{c32}R^{d32}$, $NR^{c32}NR^{c32}R^{d32}$, $NR^{c32}C(O)R^{b32}$, $NR^{c32}C(O)OR^{a32}$, $NR^{c32}C(O)NR^{c32}R^{d32}$, $C(=NR^{e32})R^{b32}$, $C(=NR^{e32})NR^{c32}R^{d32}$, $NR^{c32}C(=NR^{e32})NR^{c32}R^{d32}$, $NR^{c32}C(=NR^{e32})R^{b32}$, $NR^{c32}S(O)R^{b32}$, $NR^{c32}S(O)NR^{c32}R^{d32}$, $NR^{c32}S(O)_2R^{b32}$, $NR^{c32}S(O)(=NR^{e32})R^{b32}$, $NR^{c32}S(O)_2NR^{c32}R^{d32}$, $S(O)R^{b32}$, $S(O)NR^{c32}R^{d32}$, $S(O)_2R^{b32}$, $S(O)_2NR^{c32}R^{d32}$, $OS(O)(=NR^{e32})R^{b32}$, $OS(O)_2R^{b32}$, SF_5 , $P(O)R^{f32}R^{g32}$, $OP(O)(OR^{h32})(OR^{i32})$, $P(O)(OR^{h32})(OR^{i32})$ и $BR^{j32}R^{k32}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{3B} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{3C} ;

каждый R^{a32} , R^{c32} и R^{d32} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-

10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{a32} , R^{c32} и R^{d32} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{3C} ;

или любой R^{c32} и R^{d32} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-10-членную гетероарильную или 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-10-членная гетероарильная или 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3C} ;

каждый R^{b32} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{b32} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{3C} ;

каждый R^{e32} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{f32} и R^{g32} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{h32} и R^{i32} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{j32} и R^{k32} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любой R^{j32} и R^{k32} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{3C} независимо выбран из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN , NO_2 , OR^{a33} , SR^{a33} , $NHOR^{a33}$, $C(O)R^{b33}$, $C(O)NR^{c33}R^{d33}$, $C(O)NR^{c33}(OR^{a33})$, $C(O)OR^{a33}$, $OC(O)R^{b33}$, $OC(O)NR^{c33}R^{d33}$, $NR^{c33}R^{d33}$, $NR^{c33}NR^{c33}R^{d33}$, $NR^{c33}C(O)R^{b33}$, $NR^{c33}C(O)OR^{a33}$, $NR^{c33}C(O)NR^{c33}R^{d33}$, $C(=NR^{e33})R^{b33}$, $C(=NR^{e33})NR^{c33}R^{d33}$, $NR^{c33}C(=NR^{e33})NR^{c33}R^{d33}$, $NR^{c33}C(=NR^{e33})R^{b33}$, $NR^{c33}S(O)R^{b33}$, $NR^{c33}S(O)NR^{c33}R^{d33}$, $NR^{c33}S(O)_2R^{b33}$, $NR^{c33}S(O)(=NR^{e33})R^{b33}$, $NR^{c33}S(O)_2NR^{c33}R^{d33}$, $S(O)R^{b33}$, $S(O)NR^{c33}R^{d33}$, $S(O)_2R^{b33}$, $S(O)_2NR^{c33}R^{d33}$, $OS(O)(=NR^{e33})R^{b33}$ и $OS(O)_2R^{b33}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{3C} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M ;

каждый R^{a33} , R^{c33} и R^{d33} независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{a33} , R^{c33} и R^{d33} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M ;

или любой R^{c33} и R^{d33} , присоединенные к одному и тому же атому N , вместе с атомом N , к которому они присоединены, образуют 5-6-членную гетероарильную или 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-6-членная гетероарильная или 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M ;

каждый R^{b33} независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{b33} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M ;

каждый R^{e33} независимо выбран из H , OH , CN , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

R^4 выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $NHOR^{a4}$, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{a4})$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}$, $OS(O)_2R^{b4}$, SF_5 , $P(O)R^{f4}R^{g4}$, $OP(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$, $P(O)(OR^{h4})(OR^{i4})$ и $BR^{j4}R^{k4}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^4 необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

каждый R^{a4} , R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{a4} , R^{c4} и R^{d4} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

или любой R^{c4} и R^{d4} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-10-членную гетероарильную или 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-10-членная гетероарильная или 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

каждый R^{b4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{b4} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

каждый R^{e4} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-

членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-;

каждый Rⁱ⁴ и R^{g4} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-;

каждый R^{h4} и Rⁱ⁴ независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-;

каждый R^{j4} и R^{k4} независимо выбран из OH, C₁₋₆ алкокси и C₁₋₆ галогеналкокси;

или любой R^{j4} и R^{k4}, присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила;

каждый R^{4A} независимо выбран из галогена, оксо, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, CN, NO₂, OR^{a41}, SR^{a41}, NHOR^{a41}, C(O)R^{b41}, C(O)NR^{c41}R^{d41}, C(O)NR^{c41}(OR^{a41}), C(O)OR^{a41}, OC(O)R^{b41}, OC(O)NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}C(O)R^{b41}, NR^{c41}C(O)OR^{a41}, NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}, C(=NR^{e41})R^{b41}, C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}C(=NR^{e41})R^{b41}, NR^{c41}S(O)R^{b41}, NR^{c41}S(O)NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}S(O)₂R^{b41}, NR^{c41}S(O)(=NR^{e41})R^{b41}, NR^{c41}S(O)₂NR^{c41}R^{d41}, S(O)R^{b41}, S(O)NR^{c41}R^{d41}, S(O)₂R^{b41}, S(O)₂NR^{c41}R^{d41}, OS(O)(=NR^{e41})R^{b41}, OS(O)₂R^{b41}, SF₅, P(O)R^{f41}R^{g41}, OP(O)(OR^{h41})(ORⁱ⁴¹), P(O)(OR^{h41})(ORⁱ⁴¹) и BR^{j41}R^{k41}, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{4A} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{4B};

каждый R^{a41}, R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{a41}, R^{c41} и R^{d41} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{4B};

или любой R^{c41} и R^{d41}, присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с

атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-10-членную гетероарильную или 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-10-членная гетероарильная или 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{b41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{b41} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{e41} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{f41} и R^{g41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{h41} и R^{i41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{j41} и R^{k41} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любой R^{j41} и R^{k41} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{4B} независимо выбран из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO_2 , OR^{a42} , SR^{a42} , $NHOR^{a42}$, $C(O)R^{b42}$, $C(O)NR^{c42}R^{d42}$, $C(O)NR^{c42}(OR^{a42})$, $C(O)OR^{a42}$, $OC(O)R^{b42}$, $OC(O)NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}C(O)R^{b42}$, $NR^{c42}C(O)OR^{a42}$, $NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$, $C(=NR^{e42})R^{b42}$, $C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}C(=NR^{e42})R^{b42}$, $NR^{c42}S(O)R^{b42}$, $NR^{c42}S(O)NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$,

$\text{NR}^{\text{c42}}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{e42}})\text{R}^{\text{b42}}$, $\text{NR}^{\text{c42}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c42}}\text{R}^{\text{d42}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b42}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c42}}\text{R}^{\text{d42}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b42}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c42}}\text{R}^{\text{d42}}$, $\text{OS}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{e42}})\text{R}^{\text{b42}}$, $\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b42}}$, SF_5 , $\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{f42}}\text{R}^{\text{g42}}$, $\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{\text{h42}})(\text{OR}^{\text{i42}})$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{h42}})(\text{OR}^{\text{i42}})$ и $\text{BR}^{\text{j42}}\text{R}^{\text{k42}}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{4B} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

каждый R^{a42} , R^{c42} и R^{d42} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{a42} , R^{c42} и R^{d42} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

или любой R^{c42} и R^{d42} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-10-членную гетероарильную или 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-10-членная гетероарильная или 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

каждый R^{b42} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{b42} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

каждый R^{e42} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{f42} и R^{g42} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{h42} и R^{i42} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{j42} и R^{k42} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любой R^{j42} и R^{k42} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{4C} независимо выбран из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO₂, OR^{a43}, SR^{a43}, NHOR^{a43}, C(O)R^{b43}, C(O)NR^{c43}R^{d43}, C(O)NR^{c43}(OR^{a43}), C(O)OR^{a43}, OC(O)R^{b43}, OC(O)NR^{c43}R^{d43}, NR^{c43}R^{d43}, NR^{c43}NR^{c43}R^{d43}, NR^{c43}C(O)R^{b43}, NR^{c43}C(O)OR^{a43}, NR^{c43}C(O)NR^{c43}R^{d43}, C(=NR^{e43})R^{b43}, C(=NR^{e43})NR^{c43}R^{d43}, NR^{c43}C(=NR^{e43})NR^{c43}R^{d43}, NR^{c43}C(=NR^{e43})R^{b43}, NR^{c43}S(O)R^{b43}, NR^{c43}S(O)NR^{c43}R^{d43}, NR^{c43}S(O)₂R^{b43}, NR^{c43}S(O)(=NR^{e43})R^{b43}, NR^{c43}S(O)₂NR^{c43}R^{d43}, S(O)R^{b43}, S(O)NR^{c43}R^{d43}, S(O)₂R^{b43}, S(O)₂NR^{c43}R^{d43}, OS(O)(=NR^{e43})R^{b43} и OS(O)₂R^{b43}, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{4C} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M ;

каждый R^{a43} , R^{c43} и R^{d43} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{a43} , R^{c43} и R^{d43} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M ;

или любой R^{c43} и R^{d43} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-6-членную гетероарильную или 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-6-членная гетероарильная или 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M ;

каждый R^{b43} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6}

алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, фенил, C₃₋₇ циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{b43} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M;

каждый R^{e43} независимо выбран из H, OH, CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, фенила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-;

каждый R^M независимо выбран из H, OH, галогена, оксо, CN, C(O)OH, NH₂, NO₂, SF₅, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-.

В некоторых вариантах осуществления:

R¹ выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила и C₂₋₆ алкинила, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил и C₂₋₆ алкинил R¹ необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{1A};

каждый R^{1A} независимо выбран из D, галогена, оксо, CN, NO₂, OR^{a11}, SR^{a11}, NHOR^{a11}, C(O)R^{b11}, C(O)NR^{c11}R^{d11}, C(O)NR^{c11}(OR^{a11}), C(O)OR^{a11}, OC(O)R^{b11}, OC(O)NR^{c11}R^{d11}, NR^{c11}R^{d11}, NR^{c11}NR^{c11}R^{d11}, NR^{c11}C(O)R^{b11}, NR^{c11}C(O)OR^{a11}, NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}, C(=NR^{e11})R^{b11}, C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}, NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}, NR^{c11}C(=NR^{e11})R^{b11}, NR^{c11}S(O)R^{b11}, NR^{c11}S(O)NR^{c11}R^{d11}, NR^{c11}S(O)₂R^{b11}, NR^{c11}S(O)(=NR^{e11})R^{b11}, NR^{c11}S(O)₂NR^{c11}R^{d11}, S(O)R^{b11}, S(O)NR^{c11}R^{d11}, S(O)₂R^{b11}, S(O)₂NR^{c11}R^{d11}, OS(O)(=NR^{e11})R^{b11} и OS(O)₂R^{b11};

каждый R^{a11}, R^{b11}, R^{c11} и R^{d11} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила и C₂₋₆ алкинила, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил и C₂₋₆ алкинил R^{a11}, R^{b11}, R^{c11} и R^{d11} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^M;

каждый R^{e11} независимо выбран из H, OH, CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₂₋₆ алкенила и C₂₋₆ алкинила;

R² выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R² необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{2A};

каждый R^{2A} независимо выбран из D, галогена, оксо, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆

галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, CN, NO₂, OR^{a21}, SR^{a21}, NHOR^{a21}, C(O)R^{b21}, C(O)NR^{c21}R^{d21}, C(O)NR^{c21}(OR^{a21}), C(O)OR^{a21}, OC(O)R^{b21}, OC(O)NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}C(O)R^{b21}, NR^{c21}C(O)OR^{a21}, NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}, C(=NR^{e21})R^{b21}, C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}C(=NR^{e21})R^{b21}, NR^{c21}S(O)R^{b21}, NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}S(O)₂R^{b21}, NR^{c21}S(O)(=NR^{e21})R^{b21}, NR^{c21}S(O)₂NR^{c21}R^{d21}, S(O)R^{b21}, S(O)NR^{c21}R^{d21}, S(O)₂R^{b21}, S(O)₂NR^{c21}R^{d21}, OS(O)(=NR^{e21})R^{b21}, OS(O)₂R^{b21}, SF₅, P(O)R^{f21}R^{g21}, OP(O)(OR^{h21})(ORⁱ²¹), P(O)(OR^{h21})(ORⁱ²¹) и BR^{j21}R^{k21}, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{2A} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{2B};

каждый R^{a21}, R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{a21}, R^{c21} и R^{d21} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{2B};

или любой R^{c21} и R^{d21}, присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-10-членную гетероарильную или 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-10-членная гетероарильная или 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B};

каждый R^{b21} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{b21} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{2B};

каждый R^{e21} независимо выбран из H, OH, CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋

$_6$ алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{f21} и R^{g21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{h21} и R^{i21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{j21} и R^{k21} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любой R^{j21} и R^{k21} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{2B} независимо выбран из D, галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO₂, OR^{a22}, SR^{a22}, NHOR^{a22}, C(O)R^{b22}, C(O)NR^{c22}R^{d22}, C(O)NR^{c22}(OR^{a22}), C(O)OR^{a22}, OC(O)R^{b22}, OC(O)NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}C(O)R^{b22}, NR^{c22}C(O)OR^{a22}, NR^{c22}C(O)NR^{c22}R^{d22}, C(=NR^{e22})R^{b22}, C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}C(=NR^{e22})R^{b22}, NR^{c22}S(O)R^{b22}, NR^{c22}S(O)NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}S(O)₂R^{b22}, NR^{c22}S(O)(=NR^{e22})R^{b22}, NR^{c22}S(O)₂NR^{c22}R^{d22}, S(O)R^{b22}, S(O)NR^{c22}R^{d22}, S(O)₂R^{b22}, S(O)₂NR^{c22}R^{d22}, OS(O)(=NR^{e22})R^{b22}, OS(O)₂R^{b22}, SF₅, P(O)R^{f22}R^{g22}, OP(O)(OR^{h22})(ORⁱ²²), P(O)(OR^{h22})(ORⁱ²²) и BR^{j22}R^{k22}, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{2B} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{2C} ;

каждый R^{a22} , R^{c22} и R^{d22} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{a22} , R^{c22} и R^{d22} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{2C} ;

или любой R^{c22} и R^{d22} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-10-членную гетероарильную или 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-10-членная гетероарильная или 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2C} ;

каждый R^{b22} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{b22} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{2C} ;

каждый R^{e22} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{f22} и R^{g22} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{h22} и R^{i22} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{j22} и R^{k22} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любой R^{j22} и R^{k22} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{2C} независимо выбран из D, галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO₂, OR^{a23}, SR^{a23}, NHOR^{a23}, C(O)R^{b23}, C(O)NR^{c23}R^{d23}, C(O)NR^{c23}(OR^{a23}), C(O)OR^{a23}, OC(O)R^{b23}, OC(O)NR^{c23}R^{d23}, NR^{c23}R^{d23}, NR^{c23}NR^{c23}R^{d23}, NR^{c23}C(O)R^{b23}, NR^{c23}C(O)OR^{a23}, NR^{c23}C(O)NR^{c23}R^{d23}, C(=NR^{e23})R^{b23}, C(=NR^{e23})NR^{c23}R^{d23}, NR^{c23}C(=NR^{e23})NR^{c23}R^{d23},

$\text{NR}^{\text{c}23}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}23})\text{R}^{\text{b}23}$, $\text{NR}^{\text{c}23}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}23}$, $\text{NR}^{\text{c}23}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}23}\text{R}^{\text{d}23}$, $\text{NR}^{\text{c}23}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}23}$, $\text{NR}^{\text{c}23}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{e}23})\text{R}^{\text{b}23}$, $\text{NR}^{\text{c}23}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}23}\text{R}^{\text{d}23}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}23}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}23}\text{R}^{\text{d}23}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}23}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}23}\text{R}^{\text{d}23}$, $\text{OS}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{e}23})\text{R}^{\text{b}23}$ и $\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}23}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- $\text{R}^{\text{c}23}$ необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{M} ;

каждый $\text{R}^{\text{a}23}$, $\text{R}^{\text{c}23}$ и $\text{R}^{\text{d}23}$ независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- $\text{R}^{\text{a}23}$, $\text{R}^{\text{c}23}$ и $\text{R}^{\text{d}23}$ необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{M} ;

или любой $\text{R}^{\text{c}23}$ и $\text{R}^{\text{d}23}$, присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-6-членную гетероарильную или 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-6-членная гетероарильная или 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{M} ;

каждый $\text{R}^{\text{b}23}$ независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- $\text{R}^{\text{b}23}$ необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{M} ;

каждый $\text{R}^{\text{e}23}$ независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

R^3 выбран из H, D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO_2 , $\text{OR}^{\text{a}3}$, $\text{SR}^{\text{a}3}$, $\text{NHOR}^{\text{a}3}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}(\text{OR}^{\text{a}3})$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$,

$\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{NR}^{\text{c}3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}3}\text{R}^{\text{d}3}$, $\text{OS}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{e}3})\text{R}^{\text{b}3}$, $\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}3}$, SF_5 , $\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{f}3}\text{R}^{\text{g}3}$, $\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{\text{h}3})(\text{OR}^{\text{i}3})$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{h}3})(\text{OR}^{\text{i}3})$ и $\text{BR}^{\text{j}3}\text{R}^{\text{k}3}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^3 необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{3A} ;

каждый $\text{R}^{\text{a}3}$, $\text{R}^{\text{c}3}$ и $\text{R}^{\text{d}3}$ независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- $\text{R}^{\text{a}3}$, $\text{R}^{\text{c}3}$ и $\text{R}^{\text{d}3}$ необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{3A} ;

или любой $\text{R}^{\text{c}3}$ и $\text{R}^{\text{d}3}$, присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-10-членную гетероарильную или 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-10-членная гетероарильная или 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3A} ;

каждый $\text{R}^{\text{b}3}$ независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- $\text{R}^{\text{b}3}$ необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{3A} ;

каждый $\text{R}^{\text{e}3}$ независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый $\text{R}^{\text{f}3}$ и $\text{R}^{\text{g}3}$ независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый $\text{R}^{\text{h}3}$ и $\text{R}^{\text{i}3}$ независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6}

алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{j3} и R^{k3} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любой R^{j3} и R^{k3} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{3A} независимо выбран из D, галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO₂, OR^{a31}, SR^{a31}, NHOR^{a31}, C(O)R^{b31}, C(O)NR^{c31}R^{d31}, C(O)NR^{c31}(OR^{a31}), C(O)OR^{a31}, OC(O)R^{b31}, OC(O)NR^{c31}R^{d31}, NR^{c31}R^{d31}, NR^{c31}NR^{c31}R^{d31}, NR^{c31}C(O)R^{b31}, NR^{c31}C(O)OR^{a31}, NR^{c31}C(O)NR^{c31}R^{d31}, C(=NR^{e31})R^{b31}, C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}, NR^{c31}C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}, NR^{c31}C(=NR^{e31})R^{b31}, NR^{c31}S(O)R^{b31}, NR^{c31}S(O)NR^{c31}R^{d31}, NR^{c31}S(O)₂R^{b31}, NR^{c31}S(O)(=NR^{e31})R^{b31}, NR^{c31}S(O)₂NR^{c31}R^{d31}, S(O)R^{b31}, S(O)NR^{c31}R^{d31}, S(O)₂R^{b31}, S(O)₂NR^{c31}R^{d31}, OS(O)(=NR^{e31})R^{b31}, OS(O)₂R^{b31}, SF₅, P(O)R^{f31}R^{g31}, OP(O)(OR^{h31})(ORⁱ³¹), P(O)(OR^{h31})(ORⁱ³¹) и BR^{j31}R^{k31}, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{3A} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{3B} ;

каждый R^{a31} , R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{a31} , R^{c31} и R^{d31} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{3B} ;

или любой R^{c31} и R^{d31} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-10-членную гетероарильную или 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-10-членная гетероарильная или 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3B} ;

каждый R^{b31} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-

членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{b31} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{3B};

каждый R^{e31} независимо выбран из H, OH, CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-;

каждый Rⁱ³¹ и R^{g31} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-;

каждый R^{h31} и Rⁱ³¹ независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-;

каждый R^{j31} и R^{k31} независимо выбран из OH, C₁₋₆ алкокси и C₁₋₆ галогеналкокси;

или любой R^{j31} и R^{k31}, присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила;

каждый R^{3B} независимо выбран из D, галогена, оксо, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, CN, NO₂, OR^{a32}, SR^{a32}, NHOR^{a32}, C(O)R^{b32}, C(O)NR^{c32}R^{d32}, C(O)NR^{c32}(OR^{a32}), C(O)OR^{a32}, OC(O)R^{b32}, OC(O)NR^{c32}R^{d32}, NR^{c32}R^{d32}, NR^{c32}NR^{c32}R^{d32}, NR^{c32}C(O)R^{b32}, NR^{c32}C(O)OR^{a32}, NR^{c32}C(O)NR^{c32}R^{d32}, C(=NR^{e32})R^{b32}, C(=NR^{e32})NR^{c32}R^{d32}, NR^{c32}C(=NR^{e32})NR^{c32}R^{d32}, NR^{c32}C(=NR^{e32})R^{b32}, NR^{c32}S(O)R^{b32}, NR^{c32}S(O)NR^{c32}R^{d32}, NR^{c32}S(O)₂R^{b32}, NR^{c32}S(O)(=NR^{e32})R^{b32}, NR^{c32}S(O)₂NR^{c32}R^{d32}, S(O)R^{b32}, S(O)NR^{c32}R^{d32}, S(O)₂R^{b32}, S(O)₂NR^{c32}R^{d32}, OS(O)(=NR^{e32})R^{b32}, OS(O)₂R^{b32}, SF₅, P(O)R^{f32}R^{g32}, OP(O)(OR^{h32})(ORⁱ³²), P(O)(OR^{h32})(ORⁱ³²) и BR^{j32}R^{k32}, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{3B} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{3C};

каждый R^{a32} , R^{c32} и R^{d32} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{a32} , R^{c32} и R^{d32} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{3C} ;

или любой R^{c32} и R^{d32} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-10-членную гетероарильную или 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-10-членная гетероарильная или 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3C} ;

каждый R^{b32} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{b32} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{3C} ;

каждый R^{e32} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{f32} и R^{g32} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{h32} и R^{i32} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{j32} и R^{k32} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любой R^{j32} и R^{k32} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную

гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{3C} независимо выбран из D, галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO_2 , OR^{a33} , SR^{a33} , $NHOR^{a33}$, $C(O)R^{b33}$, $C(O)NR^{c33}R^{d33}$, $C(O)NR^{c33}(OR^{a33})$, $C(O)OR^{a33}$, $OC(O)R^{b33}$, $OC(O)NR^{c33}R^{d33}$, $NR^{c33}R^{d33}$, $NR^{c33}NR^{c33}R^{d33}$, $NR^{c33}C(O)R^{b33}$, $NR^{c33}C(O)OR^{a33}$, $NR^{c33}C(O)NR^{c33}R^{d33}$, $C(=NR^{e33})R^{b33}$, $C(=NR^{e33})NR^{c33}R^{d33}$, $NR^{c33}C(=NR^{e33})NR^{c33}R^{d33}$, $NR^{c33}C(=NR^{e33})R^{b33}$, $NR^{c33}S(O)R^{b33}$, $NR^{c33}S(O)NR^{c33}R^{d33}$, $NR^{c33}S(O)_2R^{b33}$, $NR^{c33}S(O)(=NR^{e33})R^{b33}$, $NR^{c33}S(O)_2NR^{c33}R^{d33}$, $S(O)R^{b33}$, $S(O)NR^{c33}R^{d33}$, $S(O)_2R^{b33}$, $S(O)_2NR^{c33}R^{d33}$, $OS(O)(=NR^{e33})R^{b33}$ и $OS(O)_2R^{b33}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{3C} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M ;

каждый R^{a33} , R^{c33} и R^{d33} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{a33} , R^{c33} и R^{d33} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M ;

или любой R^{c33} и R^{d33} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-6-членную гетероарильную или 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-6-членная гетероарильная или 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M ;

каждый R^{b33} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{b33} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M ;

каждый R^{e33} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6}

алкил-, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-;

R⁴ выбран из галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, NHOR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)NR^{c4}(OR^{a4}), C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NR^{e4})R^{b4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}, OS(O)₂R^{b4}, SF₅, P(O)R^{f4}R^{g4}, OP(O)(OR^{h4})(ORⁱ⁴), P(O)(OR^{h4})(ORⁱ⁴) и BR^{j4}R^{k4}, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R⁴ необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{4A};

каждый R^{a4}, R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{a4}, R^{c4} и R^{d4} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{4A};

или любой R^{c4} и R^{d4}, присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-10-членную гетероарильную или 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-10-членная гетероарильная или 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A};

каждый R^{b4} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{b4} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{4A};

каждый R^{e4} независимо выбран из H, OH, CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀

циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{f4} и R^{g4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{h4} и R^{i4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{j4} и R^{k4} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любой R^{j4} и R^{k4} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{4A} независимо выбран из D, галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO₂, OR^{a41}, SR^{a41}, NHOR^{a41}, C(O)R^{b41}, C(O)NR^{c41}R^{d41}, C(O)NR^{c41}(OR^{a41}), C(O)OR^{a41}, OC(O)R^{b41}, OC(O)NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}C(O)R^{b41}, NR^{c41}C(O)OR^{a41}, NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}, C(=NR^{e41})R^{b41}, C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}C(=NR^{e41})R^{b41}, NR^{c41}S(O)R^{b41}, NR^{c41}S(O)NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}S(O)₂R^{b41}, NR^{c41}S(O)(=NR^{e41})R^{b41}, NR^{c41}S(O)₂NR^{c41}R^{d41}, S(O)R^{b41}, S(O)NR^{c41}R^{d41}, S(O)₂R^{b41}, S(O)₂NR^{c41}R^{d41}, OS(O)(=NR^{e41})R^{b41}, OS(O)₂R^{b41}, SF₅, P(O)R^{f41}R^{g41}, OP(O)(OR^{h41})(ORⁱ⁴¹), P(O)(OR^{h41})(ORⁱ⁴¹) и BR^{j41}R^{k41}, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{4A} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{a41} , R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{a41} , R^{c41} и R^{d41} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо

выбранными заместителями R^{4B} ;

или любой R^{c41} и R^{d41} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-10-членную гетероарильную или 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-10-членная гетероарильная или 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{b41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{b41} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{e41} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{f41} и R^{g41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{h41} и R^{i41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{j41} и R^{k41} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любой R^{j41} и R^{k41} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{4B} независимо выбран из D, галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO_2 , OR^{a42} , SR^{a42} , $NHOR^{a42}$, $C(O)R^{b42}$, $C(O)NR^{c42}R^{d42}$, $C(O)NR^{c42}(OR^{a42})$, $C(O)OR^{a42}$, $OC(O)R^{b42}$, $OC(O)NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}C(O)R^{b42}$,

$\text{NR}^{\text{c42}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a42}}$, $\text{NR}^{\text{c42}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c42}}\text{R}^{\text{d42}}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e42}})\text{R}^{\text{b42}}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e42}})\text{NR}^{\text{c42}}\text{R}^{\text{d42}}$,
 $\text{NR}^{\text{c42}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e42}})\text{NR}^{\text{c42}}\text{R}^{\text{d42}}$, $\text{NR}^{\text{c42}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e42}})\text{R}^{\text{b42}}$, $\text{NR}^{\text{c42}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b42}}$, $\text{NR}^{\text{c42}}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c42}}\text{R}^{\text{d42}}$,
 $\text{NR}^{\text{c42}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b42}}$, $\text{NR}^{\text{c42}}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{e42}})\text{R}^{\text{b42}}$, $\text{NR}^{\text{c42}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c42}}\text{R}^{\text{d42}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b42}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c42}}\text{R}^{\text{d42}}$,
 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b42}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c42}}\text{R}^{\text{d42}}$, $\text{OS}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{e42}})\text{R}^{\text{b42}}$, $\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b42}}$, SF_5 , $\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{f42}}\text{R}^{\text{g42}}$,
 $\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{\text{h42}})(\text{OR}^{\text{i42}})$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{h42}})(\text{OR}^{\text{i42}})$ и $\text{BR}^{\text{j42}}\text{R}^{\text{k42}}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил,
 C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный
 гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный
 гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{4B} необязательно
 замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

каждый R^{a42} , R^{c42} и R^{d42} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила,
 C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-
 10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-
 членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где
 каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный
 гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6}
 алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6}
 алкил- R^{a42} , R^{c42} и R^{d42} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо
 выбранными заместителями R^{4C} ;

или любой R^{c42} и R^{d42} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с
 атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-10-членную гетероарильную или 4-
 10-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-10-членная гетероарильная или 4-10-
 членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо
 выбранными заместителями R^{4C} ;

каждый R^{b42} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6}
 алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-
 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-
 членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где
 каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный
 гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6}
 алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6}
 алкил- R^{b42} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными
 заместителями R^{4C} ;

каждый R^{e42} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6}
 галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10}
 циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6}
 алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-
 членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{f42} и R^{g42} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6}
 галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10}
 циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6}

₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-;

каждый R^{h42} и Rⁱ⁴² независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-;

каждый R^{j42} и R^{k42} независимо выбран из OH, C₁₋₆ алкокси и C₁₋₆ галогеналкокси;

или любой R^{j42} и R^{k42}, присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила;

каждый R^{4C} независимо выбран из D, галогена, оксо, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, фенила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил-, (4-7-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, CN, NO₂, OR^{a43}, SR^{a43}, NHOR^{a43}, C(O)R^{b43}, C(O)NR^{c43}R^{d43}, C(O)NR^{c43}(OR^{a43}), C(O)OR^{a43}, OC(O)R^{b43}, OC(O)NR^{c43}R^{d43}, NR^{c43}R^{d43}, NR^{c43}NR^{c43}R^{d43}, NR^{c43}C(O)R^{b43}, NR^{c43}C(O)OR^{a43}, NR^{c43}C(O)NR^{c43}R^{d43}, C(=NR^{e43})R^{b43}, C(=NR^{e43})NR^{c43}R^{d43}, NR^{c43}C(=NR^{e43})NR^{c43}R^{d43}, NR^{c43}C(=NR^{e43})R^{b43}, NR^{c43}S(O)R^{b43}, NR^{c43}S(O)NR^{c43}R^{d43}, NR^{c43}S(O)₂R^{b43}, NR^{c43}S(O)(=NR^{e43})R^{b43}, NR^{c43}S(O)₂NR^{c43}R^{d43}, S(O)R^{b43}, S(O)NR^{c43}R^{d43}, S(O)₂R^{b43}, S(O)₂NR^{c43}R^{d43}, OS(O)(=NR^{e43})R^{b43} и OS(O)₂R^{b43}, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, фенил, C₃₋₇ циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{4C} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M;

каждый R^{a43}, R^{c43} и R^{d43} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, фенила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, фенил, C₃₋₇ циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{a43}, R^{c43} и R^{d43} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M;

или любой R^{c43} и R^{d43}, присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-6-членную гетероарильную или 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-6-членная гетероарильная или 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M;

каждый R^{b43} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, фенила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-

членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{b43} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M ;

каждый R^{e43} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^M независимо выбран из H, D, OH, галогена, оксо, CN, C(O)OH, NH_2 , NO_2 , SF_5 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-.

В некоторых вариантах осуществления:

R^1 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

R^2 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^2 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2A} ;

каждый R^{2A} независимо выбран из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO_2 , OR^{a21} , SR^{a21} , $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}S(O)R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$, $S(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)_2R^{b21}$ и $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{2A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} ;

каждый R^{a21} , R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-

10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{a21} , R^{c21} и R^{d21} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} ;

или любой R^{c21} и R^{d21} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-10-членную гетероарильную или 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-10-членная гетероарильная или 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} ;

каждый R^{b21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{b21} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} ;

каждый R^{2B} независимо выбран из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO_2 , OR^{a22} , SR^{a22} , $C(O)R^{b22}$, $C(O)NR^{c22}R^{d22}$, $C(O)NR^{c22}(OR^{a22})$, $C(O)OR^{a22}$, $OC(O)R^{b22}$, $OC(O)NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}C(O)R^{b22}$, $NR^{c22}C(O)OR^{a22}$, $NR^{c22}C(O)NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}S(O)R^{b22}$, $NR^{c22}S(O)NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}S(O)_2R^{b22}$, $NR^{c22}S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$, $S(O)R^{b22}$, $S(O)NR^{c22}R^{d22}$, $S(O)_2R^{b22}$ и $S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{2B} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2C} ;

каждый R^{a22} , R^{c22} и R^{d22} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6}

алкил- R^{a22} , R^{c22} и R^{d22} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{2C} ;

или любой R^{c22} и R^{d22} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-10-членную гетероарильную или 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-10-членная гетероарильная или 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2C} ;

каждый R^{b22} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{b22} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{2C} ;

каждый R^{2C} независимо выбран из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO_2 , OR^{a23} , SR^{a23} , $C(O)R^{b23}$, $C(O)NR^{c23}R^{d23}$, $C(O)NR^{c23}(OR^{a23})$, $C(O)OR^{a23}$, $OC(O)R^{b23}$, $OC(O)NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}C(O)R^{b23}$, $NR^{c23}C(O)OR^{a23}$, $NR^{c23}C(O)NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}S(O)R^{b23}$, $NR^{c23}S(O)NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}S(O)_2R^{b23}$, $NR^{c23}S(O)_2NR^{c23}R^{d23}$, $S(O)R^{b23}$, $S(O)NR^{c23}R^{d23}$, $S(O)_2R^{b23}$ и $S(O)_2NR^{c23}R^{d23}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{2C} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M ;

каждый R^{a23} , R^{c23} и R^{d23} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{a23} , R^{c23} и R^{d23} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M ;

или любой R^{c23} и R^{d23} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-6-членную гетероарильную или 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-6-членная гетероарильная или 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо

выбранными заместителями R^M ;

каждый R^{b23} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{b23} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M ;

R^3 выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)NR^{c3}(OR^{a3})$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^3 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3A} ;

каждый R^{a3} , R^{c3} и R^{d3} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{a3} , R^{c3} и R^{d3} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3A} ;

или любой R^{c3} и R^{d3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-10-членную гетероарильную или 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-10-членная гетероарильная или 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3A} ;

каждый R^{b3} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-

10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{b3} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3A};

каждый R^{3A} независимо выбран из галогена, оксо, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, CN, NO₂, OR^{a31}, SR^{a31}, C(O)R^{b31}, C(O)NR^{c31}R^{d31}, C(O)NR^{c31}(OR^{a31}), C(O)OR^{a31}, OC(O)R^{b31}, OC(O)NR^{c31}R^{d31}, NR^{c31}R^{d31}, NR^{c31}C(O)R^{b31}, NR^{c31}C(O)OR^{a31}, NR^{c31}C(O)NR^{c31}R^{d31}, NR^{c31}S(O)R^{b31}, NR^{c31}S(O)NR^{c31}R^{d31}, NR^{c31}S(O)₂R^{b31}, NR^{c31}S(O)₂NR^{c31}R^{d31}, S(O)R^{b31}, S(O)NR^{c31}R^{d31}, S(O)₂R^{b31} и S(O)₂NR^{c31}R^{d31}, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{3A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3B};

каждый R^{a31}, R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{a31}, R^{c31} и R^{d31} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3B};

или любой R^{c31} и R^{d31}, присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-10-членную гетероарильную или 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-10-членная гетероарильная или 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3B};

каждый R^{b31} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{b31} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3B};

каждый R^{3B} независимо выбран из галогена, оксо, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-

10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, CN, NO₂, OR^{a32}, SR^{a32}, C(O)R^{b32}, C(O)NR^{c32}R^{d32}, C(O)NR^{c32}(OR^{a32}), C(O)OR^{a32}, OC(O)R^{b32}, OC(O)NR^{c32}R^{d32}, NR^{c32}R^{d32}, NR^{c32}C(O)R^{b32}, NR^{c32}C(O)OR^{a32}, NR^{c32}C(O)NR^{c32}R^{d32}, NR^{c32}S(O)R^{b32}, NR^{c32}S(O)NR^{c32}R^{d32}, NR^{c32}S(O)₂R^{b32}, NR^{c32}S(O)₂NR^{c32}R^{d32}, S(O)R^{b32}, S(O)NR^{c32}R^{d32}, S(O)₂R^{b32} и S(O)₂NR^{c32}R^{d32}, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{3B} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3C};

каждый R^{a32}, R^{c32} и R^{d32} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{a32}, R^{c32} и R^{d32} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3C};

или любой R^{c32} и R^{d32}, присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-10-членную гетероарильную или 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-10-членная гетероарильная или 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3C};

каждый R^{b32} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{b32} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3C};

каждый R^{3C} независимо выбран из галогена, оксо, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, фенила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил-, (4-7-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, CN, NO₂, OR^{a33}, SR^{a33}, C(O)R^{b33}, C(O)NR^{c33}R^{d33}, C(O)NR^{c33}(OR^{a33}), C(O)OR^{a33}, OC(O)R^{b33}, OC(O)NR^{c33}R^{d33}, NR^{c33}R^{d33}, NR^{c33}C(O)R^{b33}, NR^{c33}C(O)OR^{a33}, NR^{c33}C(O)NR^{c33}R^{d33}, NR^{c33}S(O)R^{b33}, NR^{c33}S(O)NR^{c33}R^{d33}, NR^{c33}S(O)₂R^{b33}, NR^{c33}S(O)₂NR^{c33}R^{d33}, S(O)R^{b33}, S(O)NR^{c33}R^{d33},

$S(O)_2R^{b33}$ и $S(O)_2NR^{c33}R^{d33}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{3C} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M ;

каждый R^{a33} , R^{c33} и R^{d33} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{a33} , R^{c33} и R^{d33} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M ;

или любой R^{c33} и R^{d33} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-6-членную гетероарильную или 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-6-членная гетероарильная или 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M ;

каждый R^{b33} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{b33} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M ;

R^4 выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{a4})$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^4 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

каждый R^{a4} , R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-

членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{a4} , R^{c4} и R^{d4} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

или любой R^{c4} и R^{d4} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-10-членную гетероарильную или 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-10-членная гетероарильная или 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

каждый R^{b4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{b4} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

каждый R^{4A} независимо выбран из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO₂, OR^{a41}, SR^{a41}, C(O)R^{b41}, C(O)NR^{c41}R^{d41}, C(O)NR^{c41}(OR^{a41}), C(O)OR^{a41}, OC(O)R^{b41}, OC(O)NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}C(O)R^{b41}, NR^{c41}C(O)OR^{a41}, NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}S(O)R^{b41}, NR^{c41}S(O)NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}S(O)₂R^{b41}, NR^{c41}S(O)₂NR^{c41}R^{d41}, S(O)R^{b41}, S(O)NR^{c41}R^{d41}, S(O)₂R^{b41} и S(O)₂NR^{c41}R^{d41}, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{4A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{a41} , R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{a41} , R^{c41} и R^{d41} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными

заместителями R^{4B} ;

или любой R^{c41} и R^{d41} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-10-членную гетероарильную или 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-10-членная гетероарильная или 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{b41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{b41} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{4B} независимо выбран из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO₂, OR^{a42}, SR^{a42}, C(O)R^{b42}, C(O)NR^{c42}R^{d42}, C(O)NR^{c42}(OR^{a42}), C(O)OR^{a42}, OC(O)R^{b42}, OC(O)NR^{c42}R^{d42}, NR^{c42}R^{d42}, NR^{c42}C(O)R^{b42}, NR^{c42}C(O)OR^{a42}, NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}, NR^{c42}S(O)R^{b42}, NR^{c42}S(O)NR^{c42}R^{d42}, NR^{c42}S(O)₂R^{b42}, NR^{c42}S(O)₂NR^{c42}R^{d42}, S(O)R^{b42}, S(O)NR^{c42}R^{d42}, S(O)₂R^{b42} и S(O)₂NR^{c42}R^{d42}, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{4B} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

каждый R^{a42} , R^{c42} и R^{d42} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{a42} , R^{c42} и R^{d42} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

или любой R^{c42} и R^{d42} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-10-членную гетероарильную или 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-10-членная гетероарильная или 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо

выбранными заместителями R^{4C} ;

каждый R^{b42} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{b42} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

каждый R^{4C} независимо выбран из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN , NO_2 , OR^{a43} , SR^{a43} , $C(O)R^{b43}$, $C(O)NR^{c43}R^{d43}$, $C(O)NR^{c43}(OR^{a43})$, $C(O)OR^{a43}$, $OC(O)R^{b43}$, $OC(O)NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}C(O)R^{b43}$, $NR^{c43}C(O)OR^{a43}$, $NR^{c43}C(O)NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}S(O)R^{b43}$, $NR^{c43}S(O)NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}S(O)_2R^{b43}$, $NR^{c43}S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$, $S(O)R^{b43}$, $S(O)NR^{c43}R^{d43}$, $S(O)_2R^{b43}$ и $S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{4C} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M ;

каждый R^{a43} , R^{c43} и R^{d43} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{a43} , R^{c43} и R^{d43} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M ;

или любой R^{c43} и R^{d43} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-6-членную гетероарильную или 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-6-членная гетероарильная или 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M ;

каждый R^{b43} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-

членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{b43} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M ;

каждый R^M независимо выбран из H, OH, галогена, оксо, CN, C(O)OH, NH_2 , NO_2 , SF_5 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-.

В некоторых вариантах осуществления:

R^1 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

R^2 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^2 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2A} ;

каждый R^{2A} независимо выбран из D, галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO_2 , OR^{a21} , SR^{a21} , $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}S(O)R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$, $S(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)_2R^{b21}$ и $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{2A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} ;

каждый R^{a21} , R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{a21} , R^{c21} и R^{d21} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} ;

или любой R^{c21} и R^{d21} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с

атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-10-членную гетероарильную или 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-10-членная гетероарильная или 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} ;

каждый R^{b21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{b21} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} ;

каждый R^{2B} независимо выбран из D, галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO_2 , OR^{a22} , SR^{a22} , $C(O)R^{b22}$, $C(O)NR^{c22}R^{d22}$, $C(O)NR^{c22}(OR^{a22})$, $C(O)OR^{a22}$, $OC(O)R^{b22}$, $OC(O)NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}C(O)R^{b22}$, $NR^{c22}C(O)OR^{a22}$, $NR^{c22}C(O)NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}S(O)R^{b22}$, $NR^{c22}S(O)NR^{c22}R^{d22}$, $NR^{c22}S(O)_2R^{b22}$, $NR^{c22}S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$, $S(O)R^{b22}$, $S(O)NR^{c22}R^{d22}$, $S(O)_2R^{b22}$ и $S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{2B} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2C} ;

каждый R^{a22} , R^{c22} и R^{d22} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{a22} , R^{c22} и R^{d22} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{2C} ;

или любой R^{c22} и R^{d22} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-10-членную гетероарильную или 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-10-членная гетероарильная или 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2C} ;

каждый R^{b22} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6}

алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{b22} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{2C};

каждый R^{2C} независимо выбран из D, галогена, оксо, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, фенила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил-, (4-7-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, CN, NO₂, OR^{a23}, SR^{a23}, C(O)R^{b23}, C(O)NR^{c23}R^{d23}, C(O)NR^{c23}(OR^{a23}), C(O)OR^{a23}, OC(O)R^{b23}, OC(O)NR^{c23}R^{d23}, NR^{c23}R^{d23}, NR^{c23}C(O)R^{b23}, NR^{c23}C(O)OR^{a23}, NR^{c23}C(O)NR^{c23}R^{d23}, NR^{c23}S(O)R^{b23}, NR^{c23}S(O)NR^{c23}R^{d23}, NR^{c23}S(O)₂R^{b23}, NR^{c23}S(O)₂NR^{c23}R^{d23}, S(O)R^{b23}, S(O)NR^{c23}R^{d23}, S(O)₂R^{b23} и S(O)₂NR^{c23}R^{d23}, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, фенил, C₃₋₇ циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил-, (4-7-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{2C} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M;

каждый R^{a23}, R^{c23} и R^{d23} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, фенила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, фенил, C₃₋₇ циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{a23}, R^{c23} и R^{d23} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M;

или любой R^{c23} и R^{d23}, присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-6-членную гетероарильную или 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-6-членная гетероарильная или 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M;

каждый R^{b23} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, фенила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, фенил, C₃₋₇ циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{b23} необязательно

замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M ;

R^3 выбран из H, D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)NR^{c3}(OR^{a3})$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^3 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3A} ;

каждый R^{a3} , R^{c3} и R^{d3} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{a3} , R^{c3} и R^{d3} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3A} ;

или любой R^{c3} и R^{d3} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-10-членную гетероарильную или 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-10-членная гетероарильная или 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3A} ;

каждый R^{b3} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{b3} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3A} ;

каждый R^{3A} независимо выбран из D, галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO_2 , OR^{a31} , SR^{a31} , $C(O)R^{b31}$, $C(O)NR^{c31}R^{d31}$, $C(O)NR^{c31}(OR^{a31})$, $C(O)OR^{a31}$,

OC(O)R^{b31} , $\text{OC(O)NR}^{c31}\text{R}^{d31}$, $\text{NR}^{c31}\text{R}^{d31}$, $\text{NR}^{c31}\text{C(O)R}^{b31}$, $\text{NR}^{c31}\text{C(O)OR}^{a31}$,
 $\text{NR}^{c31}\text{C(O)NR}^{c31}\text{R}^{d31}$, $\text{NR}^{c31}\text{S(O)R}^{b31}$, $\text{NR}^{c31}\text{S(O)NR}^{c31}\text{R}^{d31}$, $\text{NR}^{c31}\text{S(O)}_2\text{R}^{b31}$,
 $\text{NR}^{c31}\text{S(O)}_2\text{NR}^{c31}\text{R}^{d31}$, S(O)R^{b31} , $\text{S(O)NR}^{c31}\text{R}^{d31}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{b31}$ и $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c31}\text{R}^{d31}$, где каждый C_{1-6}
 алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-
 10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-
 членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{3A}
 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3B} ;

каждый R^{a31} , R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила,
 C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-
 10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-
 членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где
 каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный
 гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6}
 алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6}
 алкил- R^{a31} , R^{c31} и R^{d31} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными
 заместителями R^{3B} ;

или любой R^{c31} и R^{d31} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с
 атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-10-членную гетероарильную или 4-
 10-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-10-членная гетероарильная или 4-10-
 членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо
 выбранными заместителями R^{3B} ;

каждый R^{b31} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6}
 алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-
 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-
 членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где
 каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный
 гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6}
 алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6}
 алкил- R^{b31} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями
 R^{3B} ;

каждый R^{3B} независимо выбран из D, галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6}
 галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного
 гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6}
 алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6}
 алкил-, CN , NO_2 , OR^{a32} , SR^{a32} , C(O)R^{b32} , $\text{C(O)NR}^{c32}\text{R}^{d32}$, $\text{C(O)NR}^{c32}(\text{OR}^{a32})$, C(O)OR^{a32} ,
 OC(O)R^{b32} , $\text{OC(O)NR}^{c32}\text{R}^{d32}$, $\text{NR}^{c32}\text{R}^{d32}$, $\text{NR}^{c32}\text{C(O)R}^{b32}$, $\text{NR}^{c32}\text{C(O)OR}^{a32}$,
 $\text{NR}^{c32}\text{C(O)NR}^{c32}\text{R}^{d32}$, $\text{NR}^{c32}\text{S(O)R}^{b32}$, $\text{NR}^{c32}\text{S(O)NR}^{c32}\text{R}^{d32}$, $\text{NR}^{c32}\text{S(O)}_2\text{R}^{b32}$,
 $\text{NR}^{c32}\text{S(O)}_2\text{NR}^{c32}\text{R}^{d32}$, S(O)R^{b32} , $\text{S(O)NR}^{c32}\text{R}^{d32}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{b32}$ и $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c32}\text{R}^{d32}$, где каждый C_{1-6}
 алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-
 10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-

членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{3B} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3C};

каждый R^{a32}, R^{c32} и R^{d32} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{a32}, R^{c32} и R^{d32} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3C};

или любой R^{c32} и R^{d32}, присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-10-членную гетероарильную или 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-10-членная гетероарильная или 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3C};

каждый R^{b32} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{b32} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3C};

каждый R^{3C} независимо выбран из D, галогена, оксо, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, фенила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил-, (4-7-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, CN, NO₂, OR^{a33}, SR^{a33}, C(O)R^{b33}, C(O)NR^{c33}R^{d33}, C(O)NR^{c33}(OR^{a33}), C(O)OR^{a33}, OC(O)R^{b33}, OC(O)NR^{c33}R^{d33}, NR^{c33}R^{d33}, NR^{c33}C(O)R^{b33}, NR^{c33}C(O)OR^{a33}, NR^{c33}C(O)NR^{c33}R^{d33}, NR^{c33}S(O)R^{b33}, NR^{c33}S(O)NR^{c33}R^{d33}, NR^{c33}S(O)₂R^{b33}, NR^{c33}S(O)₂NR^{c33}R^{d33}, S(O)R^{b33}, S(O)NR^{c33}R^{d33}, S(O)₂R^{b33} и S(O)₂NR^{c33}R^{d33}, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, фенил, C₃₋₇ циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил-, (4-7-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{3C} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M;

каждый R^{a33}, R^{c33} и R^{d33} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, фенила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-6-членный

гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, фенил, C₃₋₇ циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{a33}, R^{c33} и R^{d33} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M;

или любой R^{c33} и R^{d33}, присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-6-членную гетероарильную или 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-6-членная гетероарильная или 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M;

каждый R^{b33} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, фенила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, фенил, C₃₋₇ циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{b33} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M;

R⁴ выбран из галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)NR^{c4}(OR^{a4}), C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4} и S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R⁴ необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A};

каждый R^{a4}, R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{a4}, R^{c4} и R^{d4} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A};

или любой R^{c4} и R^{d4}, присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с

атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-10-членную гетероарильную или 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-10-членная гетероарильная или 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

каждый R^{b4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{b4} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

каждый R^{4A} независимо выбран из D, галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO₂, OR^{a41}, SR^{a41}, C(O)R^{b41}, C(O)NR^{c41}R^{d41}, C(O)NR^{c41}(OR^{a41}), C(O)OR^{a41}, OC(O)R^{b41}, OC(O)NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}C(O)R^{b41}, NR^{c41}C(O)OR^{a41}, NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}S(O)R^{b41}, NR^{c41}S(O)NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}S(O)₂R^{b41}, NR^{c41}S(O)₂NR^{c41}R^{d41}, S(O)R^{b41}, S(O)NR^{c41}R^{d41}, S(O)₂R^{b41} и S(O)₂NR^{c41}R^{d41}, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{4A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{a41} , R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{a41} , R^{c41} и R^{d41} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

или любой R^{c41} и R^{d41} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-10-членную гетероарильную или 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-10-членная гетероарильная или 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{b41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-

членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{b41} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{4B} независимо выбран из D, галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO_2 , OR^{a42} , SR^{a42} , $C(O)R^{b42}$, $C(O)NR^{c42}R^{d42}$, $C(O)NR^{c42}(OR^{a42})$, $C(O)OR^{a42}$, $OC(O)R^{b42}$, $OC(O)NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}C(O)R^{b42}$, $NR^{c42}C(O)OR^{a42}$, $NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}S(O)R^{b42}$, $NR^{c42}S(O)NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$, $NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$, $S(O)R^{b42}$, $S(O)NR^{c42}R^{d42}$, $S(O)_2R^{b42}$ и $S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{4B} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

каждый R^{a42} , R^{c42} и R^{d42} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{a42} , R^{c42} и R^{d42} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

или любой R^{c42} и R^{d42} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-10-членную гетероарильную или 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-10-членная гетероарильная или 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

каждый R^{b42} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6}

алкил- R^{b42} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

каждый R^{4C} независимо выбран из D, галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO_2 , OR^{a43} , SR^{a43} , $C(O)R^{b43}$, $C(O)NR^{c43}R^{d43}$, $C(O)NR^{c43}(OR^{a43})$, $C(O)OR^{a43}$, $OC(O)R^{b43}$, $OC(O)NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}C(O)R^{b43}$, $NR^{c43}C(O)OR^{a43}$, $NR^{c43}C(O)NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}S(O)R^{b43}$, $NR^{c43}S(O)NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}S(O)_2R^{b43}$, $NR^{c43}S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$, $S(O)R^{b43}$, $S(O)NR^{c43}R^{d43}$, $S(O)_2R^{b43}$ и $S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{4C} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M ;

каждый R^{a43} , R^{c43} и R^{d43} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{a43} , R^{c43} и R^{d43} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M ;

или любой R^{c43} и R^{d43} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-6-членную гетероарильную или 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-6-членная гетероарильная или 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M ;

каждый R^{b43} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{b43} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M ;

каждый R^M независимо выбран из H, D, OH, галогена, оксо, CN, $C(O)OH$, NH_2 , NO_2 , SF_5 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-.

В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил R^1 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{1A} .

В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил R^1 необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{1A} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, CN, NO_2 , OR^{a11} и SR^{a11} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{1A} независимо выбран из D, галогена, CN, NO_2 , OR^{a11} и SR^{a11} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a11} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a11} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, CN, NO_2 , OR^{a11} и SR^{a11} , где каждый R^{a11} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{1A} независимо выбран из D, галогена, CN, NO_2 , OR^{a11} и SR^{a11} , где каждый R^{a11} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{1A} представляет собой OR^{a11} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{1A} представляет собой OR^{a11} , где каждый R^{a11} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{1A} представляет собой OH.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, CN, NO_2 , OR^{a11} и SR^{a11} , где каждый R^{a11} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{1A} независимо выбран из D, галогена, CN, NO_2 , OR^{a11} и SR^{a11} , где каждый R^{a11} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил R^1 необязательно замещен OH.

В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил R^1 необязательно замещен OH; и где один или более атомов водорода R^1 необязательно заменены атомами дейтерия.

В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из H, метила, этила и гидроксипропила.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой метил или этил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой гидроксипропил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-

членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, где каждый C₁₋₆ алкил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R² необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2A}.

В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из H, C_{1-6} алкила, фенила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 6-10-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (6-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 6-10-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (6-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^2 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2A} .

В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из H, C_{1-6} алкила, фенила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^2 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2A} .

В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил и (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- R^2 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2A} .

В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 6-10-членного гетероциклоалкила, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 6-10-членный гетероциклоалкил и (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- R^2 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2A} .

В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из H, C_{1-6} алкила, фенила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 6-10-членного гетероциклоалкила и (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 6-10-членный гетероциклоалкил и (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- R^2 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2A} .

В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из H, C_{1-6} алкила, фенила, C_{3-10}

циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила и (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил-, где каждый C₁₋₆ алкил, фенил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил и (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- R² необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2A}.

В некоторых вариантах осуществления R² выбран из H, C₁₋₆ алкила, фенила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 6-10-членного гетероциклоалкила и (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил-, где каждый C₁₋₆ алкил, фенил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 6-10-членный гетероциклоалкил и (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- R² необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{2A}.

В некоторых вариантах осуществления R² выбран из H, C₁₋₆ алкила, фенила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила и (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил-, где каждый C₁₋₆ алкил, фенил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил и (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- R² необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{2A}.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2A} независимо выбран из галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₁₀ циклоалкила, CN, NO₂, OR^{a21}, SR^{a21}, NHOR^{a21}, C(O)R^{b21}, C(O)NR^{c21}R^{d21}, C(O)NR^{c21}(OR^{a21}), C(O)OR^{a21}, OC(O)R^{b21}, OC(O)NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}C(O)R^{b21}, NR^{c21}C(O)OR^{a21}, NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}, C(=NR^{e21})R^{b21}, C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}C(=NR^{e21})R^{b21}, NR^{c21}S(O)R^{b21}, NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}S(O)₂R^{b21}, NR^{c21}S(O)(=NR^{e21})R^{b21}, NR^{c21}S(O)₂NR^{c21}R^{d21}, S(O)R^{b21}, S(O)NR^{c21}R^{d21}, S(O)₂R^{b21}, S(O)₂NR^{c21}R^{d21}, OS(O)(=NR^{e21})R^{b21}, OS(O)₂R^{b21}, SF₅, P(O)R^{f21}R^{g21}, OP(O)(OR^{h21})(ORⁱ²¹), P(O)(OR^{h21})(ORⁱ²¹) и BR^{j21}R^{k21}, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил и C₃₋₁₀ циклоалкил R^{2A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B}.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2A} независимо выбран из галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, CN, NO₂, OR^{a21}, SR^{a21}, NHOR^{a21}, C(O)R^{b21}, C(O)NR^{c21}R^{d21}, C(O)NR^{c21}(OR^{a21}), C(O)OR^{a21}, OC(O)R^{b21}, OC(O)NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}C(O)R^{b21}, NR^{c21}C(O)OR^{a21}, NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}, C(=NR^{e21})R^{b21}, C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}C(=NR^{e21})R^{b21}, NR^{c21}S(O)R^{b21}, NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}S(O)₂R^{b21}, NR^{c21}S(O)(=NR^{e21})R^{b21}, NR^{c21}S(O)₂NR^{c21}R^{d21}, S(O)R^{b21}, S(O)NR^{c21}R^{d21}, S(O)₂R^{b21}, S(O)₂NR^{c21}R^{d21}, OS(O)(=NR^{e21})R^{b21}, OS(O)₂R^{b21}, SF₅, P(O)R^{f21}R^{g21}, OP(O)(OR^{h21})(ORⁱ²¹), P(O)(OR^{h21})(ORⁱ²¹) и BR^{j21}R^{k21}, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил и C₂₋₆ алкинил R^{2A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B}.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2A} независимо выбран из D, галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₁₀ циклоалкила, CN, NO₂, OR^{a21}, SR^{a21}, NHOR^{a21}, C(O)R^{b21}, C(O)NR^{c21}R^{d21}, C(O)NR^{c21}(OR^{a21}), C(O)OR^{a21}, OC(O)R^{b21}, OC(O)NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}C(O)R^{b21}, NR^{c21}C(O)OR^{a21}, NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}, C(=NR^{e21})R^{b21}, C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21},

$$\begin{aligned} & \text{NR}^{c21}\text{C(=NR}^{e21})\text{R}^{b21}, \quad \text{NR}^{c21}\text{S(O)}\text{R}^{b21}, \quad \text{NR}^{c21}\text{S(O)}\text{NR}^{c21}\text{R}^{d21}, \quad \text{NR}^{c21}\text{S(O)}_2\text{R}^{b21}, \\ & \text{NR}^{c21}\text{S(O)}(\text{=NR}^{e21})\text{R}^{b21}, \quad \text{NR}^{c21}\text{S(O)}_2\text{NR}^{c21}\text{R}^{d21}, \quad \text{S(O)}\text{R}^{b21}, \quad \text{S(O)}\text{NR}^{c21}\text{R}^{d21}, \quad \text{S(O)}_2\text{R}^{b21}, \\ & \text{S(O)}_2\text{NR}^{c21}\text{R}^{d21}, \quad \text{OS(O)}(\text{=NR}^{e21})\text{R}^{b21}, \quad \text{OS(O)}_2\text{R}^{b21}, \quad \text{SF}_5, \quad \text{P(O)}\text{R}^{f21}\text{R}^{g21}, \quad \text{OP(O)}(\text{OR}^{h21})(\text{OR}^{i21}), \\ & \text{P(O)}(\text{OR}^{h21})(\text{OR}^{i21}) \text{ и } \text{BR}^{j21}\text{R}^{k21}, \text{ где каждый } \text{C}_{1-6} \text{ алкил, } \text{C}_{2-6} \text{ алкенил, } \text{C}_{2-6} \text{ алкинил и } \text{C}_{3-10} \\ & \text{циклоалкил } \text{R}^{2A} \text{ необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными} \\ & \text{заместителями } \text{R}^{2B}. \end{aligned}$$

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2A} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN, NO_2 , OR^{a21} , SR^{a21} , $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(=NR^{e21})R^{b21}$, $C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(=NR^{e21})R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)(=NR^{e21})R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$, $S(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)_2R^{b21}$, $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$, $OS(O)(=NR^{e21})R^{b21}$, $OS(O)_2R^{b21}$, SF_5 , $P(O)R^{f21}R^{g21}$, $OP(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$, $P(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$ и $BR^{j21}R^{k21}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил R^{2A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, CN, NO_2 , OR^{a21} , SR^{a21} , $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}S(O)R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$, $S(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)_2R^{b21}$ и $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил и C_{3-10} циклоалкил R^{2A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN, NO_2 , OR^{a21} , SR^{a21} , $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}S(O)R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$, $S(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)_2R^{b21}$ и $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил R^{2A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2A} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, CN, NO_2 , OR^{a21} , SR^{a21} , $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}S(O)R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$, $S(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)_2R^{b21}$ и $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил и C_{3-10} циклоалкил R^{2A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2A} независимо выбран из D,

галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, CN, NO₂, OR^{a21}, SR^{a21}, C(O)R^{b21}, C(O)NR^{c21}R^{d21}, C(O)NR^{c21}(OR^{a21}), C(O)OR^{a21}, OC(O)R^{b21}, OC(O)NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}C(O)R^{b21}, NR^{c21}C(O)OR^{a21}, NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}S(O)R^{b21}, NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}S(O)₂R^{b21}, NR^{c21}S(O)₂NR^{c21}R^{d21}, S(O)R^{b21}, S(O)NR^{c21}R^{d21}, S(O)₂R^{b21} и S(O)₂NR^{c21}R^{d21}, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил и C₂₋₆ алкинил R^{2A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B}.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, CN, NO_2 , OR^{a21} , SR^{a21} , $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $S(O)R^{b21}$, $S(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)_2R^{b21}$ и $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$, где каждый C_{1-6} алкил и C_{3-10} циклоалкил R^{2A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, CN, NO_2 , OR^{a21} , SR^{a21} , $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $S(O)R^{b21}$, $S(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)_2R^{b21}$ и $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$, где C_{1-6} алкил R^{2A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, CN, NO_2 , OR^{a21} , SR^{a21} , $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $S(O)R^{b21}$, $S(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)_2R^{b21}$ и $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$, где каждый C_{1-6} алкил и C_{3-10} циклоалкил R^{2A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN, NO_2 , OR^{a21} , SR^{a21} , $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$, $S(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)_2R^{b21}$ и $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$, где C_{1-6} алкил R^{2A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2A} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, CN, NO_2 , OR^{a21} , SR^{a21} , $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $S(O)R^{b21}$, $S(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)_2R^{b21}$ и $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$, где каждый C_{1-6} алкил и C_{3-10} циклоалкил R^{2A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2A} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN, NO_2 , OR^{a21} , SR^{a21} , $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$, $S(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)_2R^{b21}$ и $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$, где C_{1-6} алкил R^{2A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2A} независимо выбран из C_{1-6} алкила, OR^{a21} и $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, где C_{1-6} алкил R^{2A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2A} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, OR^{a21} , $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$ и $S(O)_2R^{b21}$, где каждый C_{1-6} алкил и C_{3-10} циклоалкил R^{2A} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{2B} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2A} независимо выбран из C_{1-6} алкила, OR^{a21} и $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, где C_{1-6} алкил R^{2A} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{2B} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2A} независимо выбран из C_{1-6} алкила, OR^{a21} и $C(O)NR^{c21}R^{d21}$.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a21} , R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил R^{a21} , R^{c21} и R^{d21} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} ;

или любой R^{c21} и R^{d21} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероарил или 4-6-членный гетероциклоалкил; и

каждый R^{b21} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a21} , R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

или любой R^{c21} и R^{d21} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный гетероциклоалкил; и

где каждый R^{b21} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a21} , R^{b21} , R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил R^{a21} , R^{b21} , R^{c21} и R^{d21} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a21} , R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил R^{a21} , R^{c21} и R^{d21} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} .

В некоторых вариантах осуществления любой R^{c21} и R^{d21} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероарил или 4-6-членный гетероциклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a21} , R^{b21} , R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a21} , R^{c21} и R^{d21} независимо выбран

из H и C₁₋₆ алкила.

В некоторых вариантах осуществления любой R^{c21} и R^{d21} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный гетероциклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a21}, R^{b21}, R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил и C₂₋₆ алкинил R^{a21}, R^{b21}, R^{c21} и R^{d21} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B};

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a21}, R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил и C₂₋₆ алкинил R^{a21}, R^{c21} и R^{d21} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B};

или любой R^{c21} и R^{d21} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероарил или 4-6-членный гетероциклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a21}, R^{b21}, R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H и C₁₋₆ алкила;

или любой R^{c21} и R^{d21} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный гетероциклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a21}, R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H и C₁₋₆ алкила;

или любой R^{c21} и R^{d21} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный гетероциклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2B} независимо выбран из галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, CN и NO₂, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил и C₂₋₆ алкинил R^{2B} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2C}.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2C} независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, CN и NO₂.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2C} представляет собой CN.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2B} независимо выбран из галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, CN и NO₂, где каждый C₁₋₆ алкил и C₂₋₆ алкенил необязательно замещен CN.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2B} представляет собой CN или цианометил.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2B} представляет собой CN.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2B} представляет собой цианометил.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2A} независимо выбран из метила, метокси, циклобутила, этиламидо, метоксиэтиламидо, пиперидинилкарбонила, цианометила, метоксикарбонила, метоксикарбониламино, этоксикарбониламино, метиламинокарбонила и метилсульфонила, где циклобутил R^{2A} необязательно замещен 1

или 2 заместителями R^{2B} , независимо выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN и NO_2 ; и где каждый C_{1-6} алкил R^{2B} необязательно замещен циано.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2A} независимо выбран из метила, метокси, циклобутила, этиламидо, метоксиэтиламидо, пиперидинилкарбонила, цианометила, метоксикарбонила, метоксикарбониламино, этоксикарбониламино, метиламинокарбонила и метилсульфонила, где циклобутил R^{2A} необязательно замещен C_{1-6} алкилом; и где C_{1-6} алкил R^{2B} необязательно замещен циано.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2A} независимо выбран из метила, метокси, циклобутила, этиламидо, метоксиэтиламидо, пиперидинилкарбонила, цианометила, метоксикарбонила, метоксикарбониламино, этоксикарбониламино, метиламинокарбонила и метилсульфонила, где циклобутил R^{2A} необязательно замещен цианометиллом.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2A} независимо выбран из метила, метокси, цианометилциклобутила, этиламидо, метоксиэтиламидо, пиперидинилкарбонила, цианометила, метоксикарбонила, метоксикарбониламино, этоксикарбониламино, метиламинокарбонила и метилсульфонила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2A} независимо выбран из метила, метокси, этиламидо, метоксиэтиламидо и пиперидинилкарбонила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{2A} независимо выбран из метила, метокси и пиперидинилкарбонила.

В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из H, метила, изопропила, изобутила, трет-бутила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, азабицикло[3.2.1]октанила, бицикло[2.2.1]гептанила, фенила, тетрагидропиранила, пиперидинила, азаспиро[3.5]нонанила, пиридила, бензофуранила и пиразолилметила, где каждый циклобутил, циклопентил, циклогексил, азабицикло[3.2.1]октанил, бицикло[2.2.1]гептанил, фенил, тетрагидропиранил, пиперидинил, азаспиро[3.5]нонанил, пиридил, бензофуранил и пиразолилметил необязательно замещен 1 или 2 группами R^{2A} , независимо выбранными из метила, циклобутила, метокси, этиламидо, метоксиэтиламидо, пиперидинилкарбонила, цианометила, метоксикарбонила, метоксикарбониламино, этоксикарбониламино, метиламинокарбонила и метилсульфонила; где каждый циклобутил R^{2A} необязательно замещен одним заместителем R^{2B} , который представляет собой C_{1-6} алкил, и где C_{1-6} алкил R^{2B} необязательно замещен циано.

В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из H, метила, изопропила, изобутила, трет-бутила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, азабицикло[3.2.1]октанила, бицикло[2.2.1]гептанила, фенила, тетрагидропиранила, пиперидинила, азаспиро[3.5]нонанила, пиридила, бензофуранила и пиразолилметила, где каждый циклобутил, циклопентил, циклогексил, азабицикло[3.2.1]октанил, бицикло[2.2.1]гептанил, фенил, тетрагидропиранил, пиперидинил, азаспиро[3.5]нонанил, пиридил, бензофуранил и пиразолилметил необязательно замещен 1 или 2 группами R^{2A} ,

независимо выбранными из метила, цианометилциклобутила, метокси, этиламидо, метоксиэтиламидо, пиперидинилкарбонила, цианометила, метоксикарбонила, метоксикарбониламино, этоксикарбониламино, метиламинокарбонила и метилсульфонила.

В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из Н, метила, изопропила, изобутила, трет-бутила, циклобутила, цикlopентила, циклогексила, бицикло[2.2.1]гептанила, фенила, тетрагидропиранила, пиридила, бензофуранила и пиразолилметила, где каждый циклобутил, цикlopентил, циклогексил, бицикло[2.2.1]гептанил, фенил, тетрагидропиранил, пиридил, бензофуранил и пиразолилметил необязательно замещен 1 или 2 группами R^{2A} , независимо выбранными из метила, метокси, этиламидо, метоксиэтиламидо и пиперидинилкарбонила.

В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из Н, метила, изопропила, изобутила, трет-бутила, циклобутила, цикlopентила, циклогексила, бицикло[2.2.1]гептанила, фенила, тетрагидропиранила, пиридила, бензофуранила и пиразолилметила, где каждый циклобутил, цикlopентил, циклогексил, бицикло[2.2.1]гептанил, фенил, тетрагидропиранил, пиридил, бензофуранил и пиразолилметил необязательно замещен 1 или 2 группами R^{2A} , независимо выбранными из метила, метокси и пиперидинилкарбонила.

В некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из Н, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^3 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3A} .

В некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из Н, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^3 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3A} .

В некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из Н, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10}

циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R³ необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3A}.

В некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из H, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^3 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3A} .

В некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из H, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила, где каждый C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил R^3 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3A} .

В некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из H, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила, где каждый C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил R^3 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3A} .

В некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из H, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где каждый фенил, C_{3-6} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклоалкил R^3 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3A} .

В некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из H, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где каждый фенил, C_{3-6} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклоалкил R^3 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3A} .

В некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из H, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где каждый C_{2-6} алкинил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклоалкил R^3 необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{3A} .

В некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из H, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила, где каждый фенил, C_{3-6} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклоалкил R^3 необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{3A} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{3A} независимо выбран из галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀

циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, CN, NO₂, OR^{a31}, C(O)R^{b31}, SR^{a31}, SO₂R^{b31} и NR^{c31}R^{d31}, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{3A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3B}.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{3A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO_2 , OR^{a31} , SR^{a31} , SO_2R^{b31} и $NR^{c31}R^{d31}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{3A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3B} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{3A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO_2 , OR^{a31} , $C(O)R^{b31}$, SR^{a31} и $NR^{c31}R^{d31}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{3A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3B} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{3A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO_2 , OR^{a31} , SR^{a31} и $NR^{c31}R^{d31}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{3A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3B} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{3A} независимо выбран из D, галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋

$_6$ алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO₂, OR^{a31}, C(O)R^{b31}, SR^{a31} и NR^{c31}R^{d31}, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{3A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3B}.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{3A} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO₂, OR^{a31}, SR^{a31} и NR^{c31}R^{d31}, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{3A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3B}.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{3A} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, CN, OR^{a31}, C(O)R^{b31} и SO₂R^{b31}, где каждый C_{1-6} алкил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил и C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил- R^{3A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3B}.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{3A} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, CN, OR^{a31} и SO₂R^{b31}, где каждый C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил и C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил- R^{3A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3B}.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{3A} независимо выбран из C_{1-6} алкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, CN, C(O)R^{b31}, SO₂R^{b31} и OR^{a31}, где каждый C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил и фенил- C_{1-6} алкил- R^{3A} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{3B}, и где каждый R^{a31} и R^{b31} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{3A} независимо выбран из метила, тридегтерометила, фенила, циано, гидроксид, метокси, циклопропила, цианоциклопропила, морфолинила, морфолинилциклопропила, пиперазинила, метилкарбонилпиперазинила, тетрагидропиранилоксиметила, бензила, карбоксибензила, метилкарбонила и метилсульфонила, где метильная группа метилкарбонила замещена метилсульфонилфенилом. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{3A} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного

гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, CN , SO_2R^{b31} и OR^{a31} , где каждый C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил и фенил- C_{1-6} алкил- R^{3A} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{3B} , и где каждый R^{a31} и R^{b31} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{3A} независимо выбран из C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, $C(O)R^{b31}$ и OR^{a31} , где каждый C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{3A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3B} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{3A} независимо выбран из C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN и OR^{a31} , где каждый C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{3A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3B} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{3A} независимо выбран из C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, CN, $C(O)R^{b31}$ и OR^{a31} , где каждый C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил и C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил- R^{3A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3B} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{3A} независимо выбран из C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, CN и OR^{a31} , где каждый C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил и C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил- R^{3A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3B} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{3A} независимо выбран из фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, CN , $C(O)R^{b31}$ и OR^{a31} , где каждый C_{3-6} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил и фенил- C_{1-6} алкил- R^{3A} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{3B} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{3A} независимо выбран из C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, CN и OR^{a31}, где каждый C_{3-6} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил и фенил- C_{1-6} алкил- R^{3A} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{3B} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a31} , R^{b31} , R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждого R^{a31} , R^{b31} , R^{c31} и R^{d31} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3B} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a31} , R^{b31} , R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждого R^{a31} , R^{b31} , R^{c31} и R^{d31} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{3B} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a31} , R^{b31} , R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил каждого R^{a31} , R^{b31} , R^{c31} и R^{d31} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{3B} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a31} и R^{b31} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил каждого R^{a31} , R^{b31} , R^{c31} и R^{d31} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{3B} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a31} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a31} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{b31} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждого R^{b31} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{3B} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{b31} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил R^{b31} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{3B} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{b31} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил R^{b31} необязательно замещен фенилом, где фенил необязательно замещен метилсульфонилфенилом.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{b31} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил R^{b31} необязательно замещен метилсульфонилфенилом.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{3A} независимо выбран из C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, CN, $C(O)R^{b31}$ и OR^{a31} , где каждый C_{3-6} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил и фенил- C_{1-6} алкил- R^{3A} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{3B} , где каждый R^{a31} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила; и каждый R^{b31} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил R^{b31} необязательно замещен метилсульфонилфенилом.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{3A} независимо выбран из C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, CN и OR^{a31} , где каждый C_{3-6} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный

гетероциклоалкил и фенил- C_{1-6} алкил- R^{3A} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{3B} , где каждый R^{a31} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{3B} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, 4-6-членного гетероциклоалкила, CN, NO_2 , OR^{a32} , SR^{a32} , $C(O)R^{b32}$, $C(O)NR^{c32}R^{d32}$ и $C(O)OR^{a32}$, где каждый фенил и 4-6-членный гетероциклоалкил R^{3B} необязательно замещен $S(O)_2R^{b33}$.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{3B} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, 4-6-членного гетероциклоалкила, CN, NO_2 , OR^{a32} , SR^{a32} , $C(O)R^{b32}$, $C(O)NR^{c32}R^{d32}$ и $C(O)OR^{a32}$, где каждый фенил R^{3B} необязательно замещен $S(O)_2R^{b33}$, и каждый R^{b33} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{3B} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, 4-6-членного гетероциклоалкила, CN, NO_2 , OR^{a32} , SR^{a32} , $C(O)R^{b32}$, $C(O)NR^{c32}R^{d32}$ и $C(O)OR^{a32}$, где каждый фенил R^{3B} необязательно замещен метилсульфонилом.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{3B} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, 4-6-членного гетероциклоалкила, CN, NO_2 , OR^{a32} , SR^{a32} , $C(O)R^{b32}$, $C(O)NR^{c32}R^{d32}$ и $C(O)OR^{a32}$.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{3B} независимо выбран из фенила, 4-6-членного гетероциклоалкила, CN, OR^{a32} , $C(O)R^{b32}$ и $C(O)OR^{a32}$, где каждый фенил R^{3B} необязательно замещен $S(O)_2R^{b33}$;

каждый R^{a32} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и 4-6-членного гетероциклоалкила;

каждый R^{b32} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила; и

и каждый R^{b33} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{3B} независимо выбран из фенила, 4-6-членного гетероциклоалкила, CN, OR^{a32} , $C(O)R^{b32}$ и $C(O)OR^{a32}$, где каждый фенил R^{3B} необязательно замещен метилсульфонилом;

каждый R^{a32} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и 4-6-членного гетероциклоалкила;

каждый R^{b32} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{3B} независимо выбран из 4-6-членного гетероциклоалкила, CN, OR^{a32} , $C(O)R^{b32}$ и $C(O)OR^{a32}$, где каждый R^{a32} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и 4-6-членного гетероциклоалкила; и где каждый R^{b32} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{3B} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, CN, NO_2 , OR^{a32} , SR^{a32} , $C(O)R^{b32}$, $C(O)NR^{c32}R^{d32}$ и $C(O)OR^{a32}$, где каждый фенил R^{3B} необязательно замещен метилсульфонилом.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{3B} независимо выбран из

галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN, NO_2 , OR^{a32} , SR^{a32} , $C(O)R^{b32}$, $C(O)NR^{c32}R^{d32}$ и $C(O)OR^{a32}$.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{3B} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN, NO_2 , OR^{a32} , SR^{a32} , $C(O)R^{b32}$, $C(O)NR^{c32}R^{d32}$ и $C(O)OR^{a32}$.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{3B} независимо выбран из фенила, CN и $C(O)OR^{a32}$, где каждый фенил R^{3B} необязательно замещен метилсульфонилом.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{3B} независимо выбран из CN и $C(O)OR^{a32}$.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a32} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a32} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a32} представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{3B} независимо выбран из CN и $C(O)OR^{a32}$, где каждый R^{a32} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{3B} независимо выбран из фенила, морфолинила, CN, тетрагидропиранилокси, метилкарбонила и $C(O)OH$.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{3B} независимо выбран из морфолинила, CN, тетрагидропиранилокси, метилкарбонила и $C(O)OH$.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{3B} независимо выбран из CN и $C(O)OH$.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{3A} независимо выбран из метила, тридейтерометила, фенила, циано, гидрокси, метокси, циклопропила, цианоциклопропила, морфолинила, морфолинилциклопропила, пиперазина, метилкарбонилпиперазина, тетрагидропиранилоксиметила, бензила, карбоксибензила, метилкарбонила и метилсульфонила, где метильная группа метилкарбонила замещена метилсульфонилфенилом.

В некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из H, этинила, фенила, циклогексенила, пиразолила, циклопропила, дигидропиранила, азабицикло[4.1.0]гептанила, дигидроинденила, имидазопиридинила, пирроло[1,2-а]пиразинила, тетрагидротиено[3,2-с]пиридинила, тиено[3,2-с]пиридинила, изохинолинила, бензотиазолила, хроманила, тиазолила, индазолила, пиперидинила и пиридила, где каждый этинил, фенил, циклогексенил, пиразолил, циклопропил, дигидропиранил, азабицикло[4.1.0]гептанил, дигидроинденил, имидазопиридинил, пирроло[1,2-а]пиразинил, тетрагидротиено[3,2-с]пиридинил, тиено[3,2-с]пиридинил, изохинолинил, бензотиазолил, хроманил, тиазолил, индазолил, пиперидинил и пиридил необязательно замещен одной или двумя группами R^{3A} , независимо выбранными из метила, тридейтерометила, фенила, циано, гидрокси, метокси, циклопропила, цианоциклопропила, морфолинила, морфолинилциклопропила, пиперазина,

метилкарбонилпиперазинила, тетрагидропиранилоксиметила, бензила, карбоксибензила, метилкарбонила и метилсульфонила, где метильная группа метилкарбонила замещена метилсульфонилфенилом.

В некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из Н, этинила, фенила, циклогексенила, пиразолила, циклопропила, дигидропиранила, азабицикло[4.1.0]гептанила, дигидроинденила, имидазопиридинила, пирроло[1,2-а]пиразинила, тетрагидротиено[3,2-с]пиридинила, тиено[3,2-с]пиридинила, изохинолинила, бензотиазолила, хроманила, тиазолила, индазолила, пиперидинила и пиридила, где каждый этинил, фенил, циклогексенил, пиразолил, циклопропил, дигидропиранил, азабицикло[4.1.0]гептанил, дигидроинденил, имидазопиридинил, пирроло[1,2-а]пиразинил, тетрагидротиено[3,2-с]пиридинил, тиено[3,2-с]пиридинил, изохинолинил, бензотиазолил, хроманил, тиазолил, индазолил, пиперидинил и пиридил необязательно замещен одной или двумя группами R^{3A} , независимо выбранными из метила, тридегтерометила, фенила, циано, гидрокси, метокси, циклопропила, цианоциклопропила, морфолинила, морфолинилциклопропила, пиперазинила, метилкарбонилпиперазинила, тетрагидропиранилоксиметила, бензила, карбоксибензила, (метилсульфонилфенил)метилкарбонила и метилсульфонила.

В некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из Н, фенила, циклогексенила, пиразолила, циклопропила, дигидропиранила, азабицикло[4.1.0]гептанила, дигидроинденила, имидазопиридинила, пирроло[1,2-а]пиразинила, тетрагидротиено[3,2-с]пиридинила, тиено[3,2-с]пиридинила, изохинолинила, бензотиазолила, хроманила, тиазолила, индазолила и пиридила, где каждый фенил, циклогексенил, пиразолил, циклопропил, дигидропиранил, азабицикло[4.1.0]гептанил, дигидроинденил, имидазопиридинил, пирроло[1,2-а]пиразинил, тетрагидротиено[3,2-с]пиридинил, тиено[3,2-с]пиридинил, изохинолинил, бензотиазолил, хроманил, тиазолил, индазолил и пиридил необязательно замещен одной или двумя группами R^{3A} , независимо выбранными из метила, циано, гидрокси, метокси, циклопропила, цианоциклопропила, морфолинила, морфолинилциклопропила, пиперазинила, метилкарбонилпиперазинила, тетрагидропиранилоксиметила, бензила, карбоксибензила и метилсульфонила.

В некоторых вариантах осуществления R^3 выбран из Н, фенила, циклогексенила, пиразолила, циклопропила, дигидропиранила и пиридила, где каждый фенил, циклогексенил, пиразолил, циклопропил, дигидропиранил и пиридил необязательно замещен одной или двумя группами R^{3A} , независимо выбранными из циано, метокси, циклопропила, цианоциклопропила, бензила и карбоксибензила.

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN , NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил,

С₆₋₁₀ арил, С₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, С₆₋₁₀ арил-С₁₋₆ алкил-, С₃₋₁₀ циклоалкил-С₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-С₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-С₁₋₆ алкил- R⁴ необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A}.

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN , NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^4 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} .

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN , NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^4 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} .

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из галогена, C_{2-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN , NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, где каждый C_{2-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^4 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} .

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из галогена, C_{2-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN , NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, где каждый C_{2-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, фенил, C_{3-6}

циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил-С₁₋₆ алкил-, С₃₋₆ циклоалкил-С₁₋₆ алкил-, (5-6-членный гетероарил)-С₁₋₆ алкил- и (4-6-членный гетероциклоалкил)-С₁₋₆ алкил- R⁴ необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A}.

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ и $S(O)_2R^{b4}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-6} алкил- R^4 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} .

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, $C(O)R^{b4}$ и $S(O)_2R^{b4}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил R^4 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} .

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из C_{1-6} алкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ и $S(O)_2R^{b4}$, где каждый C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил- и C_{3-6} циклоалкил- C_{1-6} алкил- R^4 необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4A} .

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из C_{1-6} алкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, $C(O)R^{b4}$ и $S(O)_2R^{b4}$, где каждый C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил R^4 необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4A} .

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из C_{2-6} алкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ и $S(O)_2R^{b4}$, где каждый C_{2-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил- и C_{3-6} циклоалкил- C_{1-6} алкил- R^4 необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4A} .

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из C_{2-6} алкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, $C(O)R^{b4}$ и $S(O)_2R^{b4}$, где каждый C_{2-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил R^4 необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4A} .

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из C_{2-6} алкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ и $S(O)_2R^{b4}$, где каждый C_{2-6}

алкил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, фенил-C₁₋₆ алкил- и C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₆ алкил- R⁴ необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A}.

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из C_{2-6} алкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, $C(O)R^{b4}$ и $S(O)_2R^{b4}$, где каждый C_{2-6} алкил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил R^4 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} .

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из C_{1-6} алкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ и $S(O)_2R^{b4}$, где каждый C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил- и C_{3-6} циклоалкил- C_{1-6} алкил- R^4 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} .

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из C_{1-6} алкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила, $C(O)R^{b4}$ и $S(O)_2R^{b4}$, где каждый C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклоалкил R^4 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} .

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из C_{2-6} алкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ и $S(O)_2R^{b4}$, где каждый C_{2-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил- и C_{3-6} циклоалкил- C_{1-6} алкил- R^4 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} .

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из C_{2-6} алкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила, $C(O)R^{b4}$ и $S(O)_2R^{b4}$, где каждый C_{2-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклоалкил R^4 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} .

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из C_{1-6} алкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ и $S(O)_2R^{b4}$, где каждый C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил- и C_{3-6} циклоалкил- C_{1-6} алкил- R^4 необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4A} .

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из C_{1-6} алкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила, $C(O)R^{b4}$ и $S(O)_2R^{b4}$, где каждый C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклоалкил R^4 необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными

заместителями R^{4A} .

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из C_{2-6} алкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ и $S(O)_2R^{b4}$, где каждый C_{2-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил- и C_{3-6} циклоалкил- C_{1-6} алкил- R^4 необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4A} .

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из C_{2-6} алкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила, $C(O)R^{b4}$ и $S(O)_2R^{b4}$, где каждый C_{2-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклоалкил R^4 необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4A} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила и фенила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{3-6} циклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a4} и R^{b4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a4} и R^{b4} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{b4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{b4} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{b4} представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{b4} представляет собой C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{3-6} циклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{3-6} циклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H и C_{3-6} циклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H и циклопропила.

В некоторых вариантах осуществления R^{c4} представляет собой H и R^{d4} независимо выбран из H и C_{3-6} циклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления R^{c4} представляет собой H и R^{d4} независимо выбран из H и циклопропила.

В некоторых вариантах осуществления R^{c4} представляет собой H и R^{d4} представляет собой циклопропил.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{4A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, OR^{a41} , $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ и $C(O)OR^{a41}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{4A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4B} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{4A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ и $C(O)OR^{a41}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{4A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4B} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{4A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, OR^{a41} , $C(O)R^{b41}$ и $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, где каждый C_{1-6} алкил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{4A} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4B} ; где каждый R^{4A} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила; и где каждый R^{b41} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{4A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, OR^{a41} и $C(O)R^{b41}$, где каждый C_{1-6} алкил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{4A} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4B} ; где каждый R^{a41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила; и где каждый R^{b41} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{4A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN , OR^{a41} , $C(O)R^{b41}$ и $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, где каждый C_{1-6} алкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{4A} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4B} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{4A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- и $C(O)R^{b41}$, где каждый C_{1-6} алкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{4A} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4B} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a41} , R^{b41} , R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a41} , R^{b41} , R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a41} независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{b41} независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{b41} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{b41} представляет собой H .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{b41} представляет собой C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{c41} представляет собой H .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{c41} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{d41} представляет собой H .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{d41} представляет собой C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах осуществления:

каждый R^{4A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила, (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN , OR^{a41} , $C(O)R^{b41}$ и $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, где каждый C_{1-6} алкил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил и (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{4A} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4B} ; и

каждый R^{a41} , R^{b41} , R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления:

каждый R^{4A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила, (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN , OR^{a41} , $C(O)R^{b41}$ и $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, где каждый C_{1-6} алкил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил и (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{4A} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4B} , и

каждый R^{a41} и R^{b41} независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила; и

каждый R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{3-6} циклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления:

каждый R^{4A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила, (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN , OR^{a41} , $C(O)R^{b41}$ и $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, где каждый C_{1-6} алкил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил и (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{4A} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4B} , и

каждый R^{a41} и R^{b41} независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила; и

каждый R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H и C_{3-6} циклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{4A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила, (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- и $C(O)R^{b41}$, где каждый C_{1-6} алкил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил и (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{4A} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4B} ; и где каждый R^{b41} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{4A} независимо выбран из фтора, метила, циано, гидроксид, метокси, N , N -диметиламинокарбонила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидротиофена 1,1-диоксида, изопропилкарбонила, пиперидинилметила и пиридилметила, где каждый метил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидротиофена 1,1-диоксид, пиперидинилметил и пиридилметил необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^{4B} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{4A} независимо выбран из фтора, метила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидротиофена 1,1-диоксида, изопропилкарбонила, пиперидинилметила и пиридилметила, где каждый метил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидротиофена 1,1-диоксид, пиперидинилметил и пиридилметил необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^{4B} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{4B} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкилсульфонила, ди(C_{1-6} алкил)амино и C_{1-6} алкилкарбонила, где ди(C_{1-6} алкил)амино необязательно замещен C_{1-6} алкилсульфонилом.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{4A} независимо выбран из фтора,

метила, циано, гидроксид, метоксид, N, N-диметиламинокарбонил, этил, 2-метилпропил, дифторэтил, гидроксид, циано, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидротиофен 1,1-диоксида, изопропилкарбонил, пиперидинилметил, пиридилокси, тетрагидропиранилокси, изопропокси, метоксид и пиридилметил, где каждый метил, этил, 2-метилпропил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидротиофен 1,1-диоксид, пиперидинилметил, пиридилокси, тетрагидропиранокси, изопропокси, метоксид и пиридилметил необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^{4B} , независимо выбранными из C_{1-6} алкила, OR^{a42} , C_{1-6} алкилсульфонил, ди(C_{1-6} алкил)амино и C_{1-6} алкилкарбонил, где ди(C_{1-6} алкил)амино необязательно замещен C_{1-6} алкилсульфонил.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{4A} независимо выбран из фтора, метила, этила, 2-метилпропила, дифторэтила, гидроксид, циано, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидротиофен 1,1-диоксида, изопропилкарбонил, пиперидинилметил, пиридилокси, тетрагидропиранилокси, изопропокси, метоксид и пиридилметил, где каждый метил, этил, 2-метилпропил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидротиофен 1,1-диоксид, пиперидинилметил, пиридилокси, тетрагидропиранокси, изопропокси, метоксид и пиридилметил необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^{4B} , независимо выбранными из C_{1-6} алкила, OR^{a42} , C_{1-6} алкилсульфонил, ди(C_{1-6} алкил)амино и C_{1-6} алкилкарбонил, где ди(C_{1-6} алкил)амино необязательно замещен C_{1-6} алкилсульфонил.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a42} , R^{b42} , R^{c42} и R^{d42} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a42} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{4B} независимо выбран из C_{1-6} алкила, OR^{a42} , C_{1-6} алкилсульфонил, ди(C_{1-6} алкил)амино и C_{1-6} алкилкарбонил, где ди(C_{1-6} алкил)амино необязательно замещен C_{1-6} алкилсульфонил.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a42} , R^{b42} , R^{c42} и R^{d42} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a42} , R^{b42} , R^{c42} и R^{d42} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a42} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{a42} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{4B} независимо выбран из C_{1-6} алкила, OR^{a42} , C_{1-6} алкилсульфонил, ди(C_{1-6} алкил)амино и C_{1-6} алкилкарбонил, где ди(C_{1-6} алкил)амино необязательно замещен C_{1-6} алкилсульфонил, и где каждый R^{a42} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{4A} независимо выбран из фтора, метила, этила, 2-метилпропила, дифторэтила, гидроксид, циано, метоксид, N,N-

диметиламинокарбонила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидротиофена 1,1-диоксида, изопропилкарбонила, пиперидинилметила, пиридилокси, тетрагидропиранилокси, изопропокси, метокси и пиридилметила, где каждый метил, этил, 2-метилпропил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидротиофена 1,1-диоксид, пиперидинилметил, пиридилокси, тетрагидропиранокси, изопропокси, метокси и пиридилметил необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^{4B} , независимо выбранными из C_{1-6} алкила, OR^{a42} , C_{1-6} алкилсульфонила, ди(C_{1-6} алкил)амино и C_{1-6} алкилкарбонила, где ди(C_{1-6} алкил)амино необязательно замещен C_{1-6} алкилсульфонилом, и где каждый R^{a42} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{4A} независимо выбран из фтора, метила, этила, 2-метилпропила, дифторэтила, гидрокси, циано, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидротиофена 1,1-диоксида, изопропилкарбонила, пиперидинилметила, пиридилокси, тетрагидропиранилокси, изопропокси, метокси и пиридилметила, где каждый метил, этил, 2-метилпропил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидротиофена 1,1-диоксид, пиперидинилметил, пиридилокси, тетрагидропиранокси, изопропокси, метокси и пиридилметил необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^{4B} , независимо выбранными из C_{1-6} алкила, OR^{a42} , C_{1-6} алкилсульфонила, ди(C_{1-6} алкил)амино и C_{1-6} алкилкарбонила, где ди(C_{1-6} алкил)амино необязательно замещен C_{1-6} алкилсульфонилом, и где каждый R^{a42} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{4A} независимо выбран из фтора, метила, гидрокси, циано, метокси, N,N-диметиламинокарбонила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидротиофена 1,1-диоксида, изопропилкарбонила, пиперидинилметила и пиридилметила, где каждый метил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидротиофена 1,1-диоксид, пиперидинилметил и пиридилметил необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^{4B} , независимо выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкилсульфонила, ди(C_{1-6} алкил)амино и C_{1-6} алкилкарбонила, где ди(C_{1-6} алкил)амино необязательно замещен C_{1-6} алкилсульфонилом.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{4A} независимо выбран из фтора, метила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидротиофена 1,1-диоксида, изопропилкарбонила, пиперидинилметила и пиридилметила, где каждый метил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидротиофена 1,1-диоксид, пиперидинилметил и пиридилметил необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^{4B} , независимо выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкилсульфонила, ди(C_{1-6} алкил)амино и C_{1-6} алкилкарбонила, где ди(C_{1-6} алкил)амино необязательно замещен C_{1-6} алкилсульфонилом.

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из этила, гидроксиэтила, изопропилкарбонила, фенила, циклопропила, пиперидинила, дигидропиранила, пиразолила, циклогексенила, пиридила, пиразоло[1,5-а]пиримидинила, 5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразолила, циклопропилметила, фенилметила, циклопропиламинокарбонила и метилсульфонила, где фенил, циклопропил, пиперидинил, дигидропиранил, пиразолил, циклогексенил, пиридил, пиразоло[1,5-а]пиримидинил, 5,6-

дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразолил, циклопропилметил, фенилметил и циклопропиламинокарбонил R^4 необязательно замещены 1 или 2 заместителями R^{4A} .

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из гидроксиэтила, изопропилкарбонила, фенила, циклопропила, пиперидинила, дигидропиранила, пиразолила, циклогексенила и пиридила, где фенил, циклопропил, пиперидинил, дигидропиранил, пиразолил, циклогексенил и пиридил R^4 необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^{4A} .

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из этила, гидроксиэтила, изопропилкарбонила, фенила, циклопропила, пиперидинила, дигидропиранила, пиразолила, циклогексенила, пиридила, пиразоло[1,5-*a*]пиримидинила, 5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразолила, циклопропилметила, фенилметила, циклопропиламинокарбонила и метилсульфонила, где каждый фенил, циклопропил, пиперидинил, дигидропиранил, пиразолил, циклогексенил, пиридил, пиразоло[1,5-*a*]пиримидинил, 5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразолил, циклопропилметил, фенилметил и циклопропиламинокарбонил R^4 необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^{4A} , независимо выбранными из CN, фтора, метила, этила, дифторэтила, 2-метилпропила, пиперидинила, пиперазинила, гидрокси, циано, метокси, N,N-диметиламинокарбонила, тетрагидротиофена 1,1-диоксида, изопропилкарбонила, пиперидинилметила, пиридилокси, тетрагидропиранилокси, изопропокси, метокси и пиридилметила;

где каждый метил, этил, 2-метилпропил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидротиофена 1,1-диоксид, пиперидинилметил, пиридилокси, тетрагидропиранокси, изопропокси, метокси и пиридилметил R^{4A} необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^{4B} .

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из гидроксиэтила, изопропилкарбонила, фенила, циклопропила, пиперидинила, дигидропиранила, пиразолила, циклогексенила и пиридила, где фенил, циклопропил, пиперидинил, дигидропиранил, пиразолил, циклогексенил и пиридил R^4 необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^{4A} , независимо выбранными из CN, фтора, метила, этила, дифторэтила, 2-метилпропила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидротиофена 1,1-диоксида, изопропилкарбонила, пиперидинилметила, пиридилокси, тетрагидропиранилокси, изопропокси, метокси и пиридилметила;

где каждый метил, этил, 2-метилпропил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидротиофена 1,1-диоксид, пиперидинилметил, пиридилокси, тетрагидропиранокси, изопропокси, метокси и пиридилметил R^{4A} необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^{4B} .

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из этила, гидроксиэтила, изопропилкарбонила, фенила, циклопропила, пиперидинила, дигидропиранила, пиразолила, циклогексенила, пиридила, пиразоло[1,5-*a*]пиримидинила, 5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразолила, циклопропилметила, фенилметила,

циклопропиламинокарбонила и метилсульфонила, где каждый фенил, циклопропил, пиперидинил, дигидропиранил, пиразолил, циклогексенил, пиридил, пиразоло[1,5-а]пиримидинил, 5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразолил, циклопропилметил, фенилметил и циклопропиламинокарбонил R^4 необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^{4A} , независимо выбранными из CN, фтора, метила, этила, дифторэтила, 2-метилпропила, пиперидинила, пиперазинила, гидроксид, циано, метокси, N, N-диметиламинокарбонила, тетрагидротиофена 1,1-диоксида, изопропилкарбонила, пиперидинилметила, пиридилокси, тетрагидропиранилокси, изопропокси, метокси и пиридилметила;

где каждый метил, этил, 2-метилпропил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидротиофена 1,1-диоксид, пиперидинилметил, пиридилокси, тетрагидропиранокси, изопропокси, метокси и пиридилметил R^{4A} необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^{4B} , независимо выбранными из C_{1-6} алкила, OR^{a42} , C_{1-6} алкилсульфонила, ди(C_{1-6} алкил)амино и C_{1-6} алкилкарбонила, где ди(C_{1-6} алкил)амино необязательно замещен C_{1-6} алкилсульфонилом, где каждый R^{a42} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из гидроксидэтила, изопропилкарбонила, фенила, циклопропила, пиперидинила, дигидропиранила, пиразолила, циклогексена и пиридила, где фенил, циклопропил, пиперидинил, дигидропиранил, пиразолил, циклогексенил и пиридил R^4 необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^{4A} , независимо выбранными из CN, фтора, метила, этила, дифторэтила, 2-метилпропила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидротиофена 1,1-диоксида, изопропилкарбонила, пиперидинилметила, пиридилокси, тетрагидропиранилокси, изопропокси, метокси и пиридилметила;

где каждый метил, этил, 2-метилпропил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидротиофена 1,1-диоксид, пиперидинилметил, пиридилокси, тетрагидропиранокси, изопропокси, метокси и пиридилметил R^{4A} необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^{4B} , независимо выбранными из C_{1-6} алкила, OR^{a42} , C_{1-6} алкилсульфонила, ди(C_{1-6} алкил)амино и C_{1-6} алкилкарбонила, где ди(C_{1-6} алкил)амино необязательно замещен C_{1-6} алкилсульфонилом, где каждый R^{a42} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из этила, гидроксидэтила, изопропилкарбонила, фенила, циклопропила, пиперидинила, дигидропиранила, пиразолила, пиридила, пиразоло[1,5-а]пиримидинила, 5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразолила, циклопропилметила, фенилметила, циклопропиламинокарбонила и метилсульфонила, где фенил, циклопропил, пиперидинил, дигидропиранил, пиразолил, пиридил, пиразоло[1,5-а]пиримидинил, 5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразолил, циклопропилметил, фенилметил и циклопропиламинокарбонил R^4 необязательно замещены 1 или 2 заместителями R^{4A} .

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из гидроксидэтила, изопропилкарбонила, фенила, циклопропила, пиперидинила, дигидропиранила, пиразолила и пиридила, где фенил, циклопропил, пиперидинил, дигидропиранил,

пиразолил и пиридил R^4 необязательно замещены 1 или 2 заместителями R^{4A} .

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из этила, гидроксиэтила, изопропилкарбонила, фенила, циклопропила, пиперидинила, дигидропиранила, пиразолила и пиридила, пиразоло[1,5-а]пиримидинила, 5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразолила, циклопропилметила, фенилметила, циклопропиламинокарбонила и метилсульфонила, где фенил, циклопропил, пиперидинил, дигидропиранил, пиразолил, пиридил, пиразоло[1,5-а]пиримидинил, 5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразолил, циклопропилметил, фенилметил и циклопропиламинокарбонил R^4 необязательно замещены 1 или 2 заместителями R^{4A} , независимо выбранными из фтора, метила, пиперидинила, пиперазинила, гидрокси, циано, метокси, N, N-диметиламинокарбонила, тетрагидротиофена 1,1-диоксида, изопропилкарбонила, пиперидинилметила и пиридилметила;

где каждый метил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидротиофена 1,1-диоксид, пиперидинилметил и пиридилметил R^{4A} необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^{4B} .

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из гидроксиэтила, изопропилкарбонила, фенила, циклопропила, пиперидинила, дигидропиранила, пиразолила и пиридила, где фенил, циклопропил, пиперидинил, дигидропиранил, пиразолил и пиридил R^4 необязательно замещены 1 или 2 заместителями R^{4A} , независимо выбранными из фтора, метила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидротиофена 1,1-диоксида, изопропилкарбонила, пиперидинилметила и пиридилметила;

где каждый метил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидротиофена 1,1-диоксид, пиперидинилметил и пиридилметил R^{4A} необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^{4B} .

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из этила, гидроксиэтила, изопропилкарбонила, фенила, циклопропила, пиперидинила, дигидропиранила, пиразолила, пиридила, пиразоло[1,5-а]пиримидинила, 5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразолила, циклопропилметила, фенилметила, циклопропиламинокарбонила и метилсульфонила, где фенил, циклопропил, пиперидинил, дигидропиранил, пиразолил, пиридил, пиразоло[1,5-а]пиримидинил, 5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразолил, циклопропилметил, фенилметил и циклопропиламинокарбонил R^4 необязательно замещены 1 или 2 заместителями R^{4A} , независимо выбранными из фтора, метила, пиперидинила, пиперазинила, гидрокси, циано, метокси, N, N-диметиламинокарбонила, тетрагидротиофена 1,1-диоксида, изопропилкарбонила, пиперидинилметила и пиридилметила;

где каждый метил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидротиофена 1,1-диоксид, пиперидинилметил и пиридилметил R^{4A} необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^{4B} , независимо выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкилсульфонила, ди(C_{1-6} алкил)амино и C_{1-6} алкилкарбонила, где ди(C_{1-6} алкил)амино необязательно замещен C_{1-6} алкилсульфонилом.

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из гидроксиэтила, изопропилкарбонила, фенила, циклопропила, пиперидинила, дигидропиранила, пиразолила и пиридила, где фенил, циклопропил, пиперидинил, дигидропиранил, пиразолил и пиридил R^4 необязательно замещены 1 или 2 заместителями R^{4A} , независимо выбранными из фтора, метила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидротиофена 1,1-диоксида, изопропилкарбонила, пиперидинилметила и пиридилметила;

где каждый метил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидротиофена 1,1-диоксид, пиперидинилметил и пиридилметил R^{4A} необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^{4B} , независимо выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкилсульфонила, ди(C_{1-6} алкил)амино и C_{1-6} алкилкарбонила, где ди(C_{1-6} алкил)амино необязательно замещен C_{1-6} алкилсульфониллом.

В некоторых вариантах осуществления:

R^1 выбран из H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил R^1 необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{1A} ;

R^2 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^2 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2A} ;

каждый R^{2A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, CN, NO_2 , OR^{a21} , SR^{a21} , $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $S(O)R^{b21}$, $S(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)_2R^{b21}$ и $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$, где C_{1-6} алкил и C_{3-10} циклоалкил R^{2A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} ;

каждый R^{2B} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN и NO_2 , где каждый C_{1-6} алкил R^{2B} необязательно замещен циано;

R^3 выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^3 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3A} ;

каждый R^{3A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO_2 ,

OR^{a31} , SR^{a31} , SO_2R^{b31} и $NR^{c31}R^{d31}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{3A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3B} ;

каждый R^{a31} , R^{b31} , R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждого R^{a31} , R^{b31} , R^{c31} и R^{d31} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3B} .

каждый R^{3B} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, 4-6-членного гетероциклоалкила, CN, NO_2 , OR^{a32} , SR^{a32} , $C(O)R^{b32}$, $C(O)NR^{c32}R^{d32}$ и $C(O)OR^{a32}$, где каждый фенил и 4-6-членный гетероциклоалкил R^{3B} необязательно замещен $S(O)_2R^{b33}$;

R^4 выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^4 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

каждый R^{4A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, OR^{a41} , $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ и $C(O)OR^{a41}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{4A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{a41} , R^{b41} , R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила;

каждый R^{4B} независимо выбран из C_{1-6} алкила, OR^{a42} , C_{1-6} алкилсульфонила, ди(C_{1-6} алкил)амино и C_{1-6} алкилкарбонила, где ди(C_{1-6} алкил)амино необязательно замещен C_{1-6} алкилсульфонилом; и

каждый R^{a42} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления:

R^1 выбран из H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил R^1 необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{1A} ;

R^2 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^2 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2A} ;

каждый R^{2A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, CN, NO_2 , OR^{a21} , SR^{a21} , $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $S(O)R^{b21}$, $S(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)_2R^{b21}$ и $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$, где C_{1-6} алкил R^{2A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} ;

R^3 выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^3 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3A} ;

каждый R^{3A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO_2 , OR^{a31} , SR^{a31} , SO_2R^{b31} и $NR^{c31}R^{d31}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{3A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3B} ;

каждый R^{3B} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, 4-6-членного гетероциклоалкила, CN, NO_2 , OR^{a32} , SR^{a32} , $C(O)R^{b32}$, $C(O)NR^{c32}R^{d32}$ и $C(O)OR^{a32}$;

R^4 выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10}

циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^4 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} ; и

каждый R^{4A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, OR^{a41} , $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ и $C(O)OR^{a41}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{4A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4B} .

В некоторых вариантах осуществления:

R^1 выбран из H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил R^1 необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{1A} ;

R^2 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^2 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2A} ;

каждый R^{2A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN, NO_2 , OR^{a21} , SR^{a21} , $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$, $S(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)_2R^{b21}$ и $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$, где C_{1-6} алкил R^{2A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} ;

R^3 выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^3 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3A} ;

каждый R^{3A} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO_2 ,

OR^{a31} , SR^{a31} и $NR^{c31}R^{d31}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{3A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3B} ;

каждый R^{3B} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN , NO_2 , OR^{a32} , SR^{a32} , $C(O)R^{b32}$, $C(O)NR^{c32}R^{d32}$ и $C(O)OR^{a32}$;

R^4 выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN , NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^4 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} ; и

каждый R^{4A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ и $C(O)OR^{a41}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{4A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4B} .

В некоторых вариантах осуществления:

R^1 выбран из H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил R^1 необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{1A} ;

R^2 выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^2 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2A} ;

каждый R^{2A} независимо выбран из D , галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN , NO_2 , OR^{a21} , SR^{a21} , $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$, $S(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)_2R^{b21}$ и $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$, где C_{1-6} алкил R^{2A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными

заместителями R^{2B} ;

R^3 выбран из H, D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^3 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3A} ;

каждый R^{3A} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO₂, OR^{a31}, SR^{a31} и NR^{c31}R^{d31}, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{3A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3B} ;

каждый R^{3B} независимо выбран из D, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN, NO₂, OR^{a32}, SR^{a32}, C(O)R^{b32}, C(O)NR^{c32}R^{d32} и C(O)OR^{a32};

R^4 выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4} и S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^4 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} ; и

каждый R^{4A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, C(O)R^{b41}, C(O)NR^{c41}R^{d41} и C(O)OR^{a41}, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{4A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4B} .

В некоторых вариантах осуществления:

R^1 выбран из H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил R^1 необязательно замещен OH;

R^2 выбран из H, C_{1-6} алкила, фенила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 6-10-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (6-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 6-10-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (6-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^2 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2A} ;

каждый R^{2A} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, OR^{a21} , $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$ и $S(O)_2R^{b21}$, где каждый C_{1-6} алкил и C_{3-10} циклоалкил R^{2A} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{2B} ;

каждый R^{a21} , R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил R^{a21} , R^{c21} и R^{d21} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} ;

или любой R^{c21} и R^{d21} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероарил или 4-6-членный гетероциклоалкил;

каждый R^{b21} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, где каждый C_{1-6} алкил R^{b21} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} ;

каждый R^{2B} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN и NO_2 , где каждый C_{1-6} алкил R^{2B} необязательно замещен циано;

R^3 выбран из H, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила, где каждый C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил R^3 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3A} ;

каждый R^{3A} независимо выбран из C_{1-6} алкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, CN, $C(O)R^{b31}$, SO_2R^{b31} и OR^{a31} , где каждый C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил и фенил- C_{1-6} алкил- R^{3A} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{3B} ;

каждый R^{a31} и R^{b31} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил каждого R^{a31} и R^{b31} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{3B} ;

каждый R^{3B} независимо выбран из фенила, 4-6-членного гетероциклоалкила, CN, OR^{a32} , $C(O)R^{b32}$ и $C(O)OR^{a32}$, где каждый фенил R^{3B} необязательно замещен $S(O)_2R^{b33}$;

каждый R^{a32} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и 4-6-членного гетероциклоалкила;

каждый R^{b32} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

R^4 выбран из C_{1-6} алкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, $C(O)R^{b4}$,

$C(O)NR^{c4}R^{d4}$ и $S(O)_2R^{b4}$, где каждый C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил- и C_{3-6} циклоалкил- C_{1-6} алкил- R^4 необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

каждый R^{b4} , R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{3-6} циклоалкила;

каждый R^{4A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, OR^{a41} , $C(O)R^{b41}$ и $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, где каждый C_{1-6} алкил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{4A} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{a41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила;

каждый R^{b41} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

каждый R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H и C_{3-6} циклоалкила;

каждый R^{4B} независимо выбран из C_{1-6} алкила, OR^{a42} , C_{1-6} алкилсульфонила, ди(C_{1-6} алкил)амино и C_{1-6} алкилкарбонила, где ди(C_{1-6} алкил)амино необязательно замещен C_{1-6} алкилсульфонилом; и

каждый R^{a42} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления:

R^1 выбран из H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил R^1 необязательно замещен OH;

R^2 выбран из H, C_{1-6} алкила, фенила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила и (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил и (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- R^2 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2A} ;

каждый R^{2A} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, OR^{a21} , $C(O)NR^{c21}R^{d21}$ и $NR^{c21}C(O)R^{b21}$;

каждый R^{a21} , R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил R^{a21} , R^{c21} и R^{d21} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} ;

или любой R^{c21} и R^{d21} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероарил или 4-6-членный гетероциклоалкил;

каждый R^{b21} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} ;

R^3 выбран из H, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила, где каждый C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил R^3 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3A} ;

каждый R^{3A} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членного

гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, CN , OR^{a31} и SO_2R^{b31} , где каждый C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил и фенил- C_{1-6} алкил- R^{3A} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{3B} ;

каждый R^{a31} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

каждый R^{b31} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

каждый R^{3B} независимо выбран из 4-6-членного гетероциклоалкила, CN , OR^{a32} , $C(O)R^{b32}$ и $C(O)OR^{a32}$;

каждый R^{a32} независимо выбран из H , C_{1-6} алкила и 4-6-членного гетероциклоалкила;

каждый R^{b32} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

R^4 выбран из C_{1-6} алкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, $C(O)R^{b4}$ и $S(O)_2R^{b4}$, где каждый C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил R^4 необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

каждый R^{4A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN , OR^{a41} и $C(O)R^{b41}$, где каждый C_{1-6} алкил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{4A} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{a41} независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила;

каждый R^{b41} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

каждый R^{4B} независимо выбран из C_{1-6} алкила, OR^{a42} , C_{1-6} алкилсульфонила, ди(C_{1-6} алкил)амино и C_{1-6} алкилкарбонила, где ди(C_{1-6} алкил)амино необязательно замещен C_{1-6} алкилсульфонилом; и

каждый R^{a42} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления:

R^1 выбран из H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил R^1 необязательно замещен OH ;

R^2 выбран из H , C_{1-6} алкила, фенила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила и (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил и (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- R^2 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2A} ;

каждый R^{2A} независимо выбран из C_{1-6} алкила, OR^{a21} и $C(O)NR^{c21}R^{d21}$;

каждый R^{a21} , R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил R^{a21} , R^{c21} и R^{d21} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} ;

или любой R^{c21} и R^{d21} вместе с атомом N , к которому они присоединены, образуют

5-6-членный гетероарил или 4-6-членный гетероциклоалкил;

R^3 выбран из H, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила, где каждый C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил R^3 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3A} ;

каждый R^{3A} независимо выбран из C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, CN и OR^{a31} , где каждый C_{3-6} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил и фенил- C_{1-6} алкил- R^{3A} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{3B} ;

каждый R^{a31} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила

каждый R^{3B} независимо выбран из CN и $C(O)OR^{a32}$;

каждый R^{a32} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

R^4 выбран из C_{1-6} алкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила, $C(O)R^{b4}$ и $S(O)_2R^{b4}$, где каждый C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил и 4-6-членный гетероциклоалкил R^4 необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

каждый R^{4A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила, (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- и $C(O)R^{b41}$, где каждый C_{1-6} алкил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил и (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{4A} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{b41} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

каждый R^{4B} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкилсульфонила, ди(C_{1-6} алкил)амино и C_{1-6} алкилкарбонила, где ди(C_{1-6} алкил)амино необязательно замещен C_{1-6} алкилсульфонилом.

В некоторых вариантах осуществления:

R^1 выбран из H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил R^1 необязательно замещен OH;

R^2 выбран из H, метила, изопропила, изобутила, трет-бутила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, азабицикло[3.2.1]октанила, бицикло[2.2.1]гептанила, фенила, тетрагидропиранила, пиперидинила, азаспиро[3.5]нонанила, пиридила, бензофуранила и пиразолилметила, где каждый циклобутил, циклопентил, циклогексил, азабицикло[3.2.1]октанил, бицикло[2.2.1]гептанил, фенил, тетрагидропиранил, пиперидинил, азаспиро[3.5]нонанил, пиридил, бензофуранил и пиразолилметил необязательно замещен 1 или 2 группами R^{2A} ;

каждый R^{2A} независимо выбран из метила, циклобутила, метокси, этиламидо, метоксиэтиламидо, пиперидинилкарбонила, цианометила, метоксикарбонила, метоксикарбониламино, этоксикарбониламино, метиламинокарбонила и метилсульфонила, где каждый циклобутил R^{2A} необязательно замещен одним заместителем R^{2B} , который представляет собой C_{1-6} алкил, и где C_{1-6} алкил R^{2B} необязательно замещен циано;

R^3 выбран из Н, этинила, фенила, циклогексенила, пиразолила, циклопропила, дигидропиранила, азабицикло[4.1.0]гептанила, дигидроинденила, имидазопиридинила, пирроло[1,2-а]пиразинила, тетрагидротиено[3,2-с]пиридинила, тиено[3,2-с]пиридинила, изохинолинила, бензотиазолила, хроманила, тиазолила, индазолила, пиперидинила и пиридила, где каждый этинил, фенил, циклогексенил, пиразолил, циклопропил, дигидропиранил, азабицикло[4.1.0]гептанил, дигидроинденил, имидазопиридинил, пирроло[1,2-а]пиразинил, тетрагидротиено[3,2-с]пиридинил, тиено[3,2-с]пиридинил, изохинолинил, бензотиазолил, хроманил, тиазолил, индазолил, пиперидинил и пиридил необязательно замещен одной или двумя группами R^{3A} ;

каждый R^{3A} независимо выбран из метила, тридегтерометила, фенила, циано, гидрокси, метокси, циклопропила, цианоциклопропила, морфолинила, морфолинилциклопропила, пиперазинила, метилкарбонилпиперазинила, тетрагидропиранилоксиметила, бензила, карбоксибензила, метилкарбонила и метилсульфонила, где метильная группа метилкарбонила замещена метилсульфонилфенилом;

R^4 выбран из этила, гидроксиэтила, изопропилкарбонила, фенила, циклопропила, пиперидинила, дигидропиранила, пиразолила, циклогексенила, пиридила, пиразоло[1,5-а]пиримидинила, 5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразолила, циклопропилметила, фенилметила, циклопропиламинокарбонила и метилсульфонила, где фенил, циклопропил, пиперидинил, дигидропиранил, пиразолил, циклогексенил, пиридил, пиразоло[1,5-а]пиримидинил, 5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразолил, циклопропилметил, фенилметил и циклопропиламинокарбонил R^4 необязательно замещены 1 или 2 заместителями R^{4A} ;

каждый R^{4A} независимо выбран из CN, фтора, метила, этила, дифторэтила, 2-метилпропила, пиперидинила, пиперазинила, гидрокси, циано, метокси, N, N-диметиламинокарбонила, тетрагидротиофен-1,1-диоксида, изопропилкарбонила, пиперидинилметила, пиридилокси, тетрагидропиранилокси, изопропокси, метокси и пиридилметила, где каждый метил, этил, 2-метилпропил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидротиофен-1,1-диоксид, пиперидинилметил, пиридилокси, тетрагидропиранокси, изопропокси, метокси и пиридилметил R^{4A} необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^{4B} ;

каждый R^{4B} независимо выбран из C_{1-6} алкила, OR^{a42} , C_{1-6} алкилсульфонила, ди(C_{1-6} алкил)амино и C_{1-6} алкилкарбонила, где ди(C_{1-6} алкил)амино необязательно замещен C_{1-6} алкилсульфониллом; и

каждый R^{a42} независимо выбран из Н и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления:

R^1 выбран из Н и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил R^1 необязательно замещен ОН;

R^2 выбран из Н, метила, изопропила, изобутила, трет-бутила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, бицикло[2.2.1]гептанила, фенила, тетрагидропиранила, пиридила, бензофуранила и пиразолилметила, где каждый циклобутил, циклопентил,

циклогексил, бицикло[2.2.1]гептанил, фенил, тетрагидропиранил, пиридил, бензофуранил и пиразолилметил необязательно замещен 1 или 2 группами R^{2A} ;

каждый R^{2A} независимо выбран из метила, метокси, этиламидо, метоксиэтиламидо и пиперидинилкарбонила;

R^3 выбран из Н, фенила, циклогексенила, пиразолила, циклопропила, дигидропиранила, азабицикло[4.1.0]гептанила, дигидроинденила, имидазопиридинила, пирроло[1,2-а]пиразинила, тетрагидротиено[3,2-с]пиридинила, тиено[3,2-с]пиридинила, изохинолинила, бензотиазолила, хроманила, тиазола, индазолила и пиридила, где каждый фенил, циклогексенил, пиразолил, циклопропил, дигидропиранил, азабицикло[4.1.0]гептанил, дигидроинденил, имидазопиридинил, пирроло[1,2-а]пиразинил, тетрагидротиено[3,2-с]пиридинил, тиено[3,2-с]пиридинил, изохинолинил, бензотиазолил, хроманил, тиазолил, индазолил и пиридил необязательно замещен одной или двумя группами R^{3A} ;

каждый R^{3A} независимо выбран из метила, циано, гидроксид, метокси, циклопропила, цианоциклопропила, морфолинила, морфолинилциклопропила, пиперазинила, метилкарбонилпиперазинила, тетрагидропиранилоксиметила, бензила, карбоксибензила и метилсульфонила;

R^4 выбран из гидроксидэтила, изопропилкарбонила, фенила, циклопропила, пиперидинила, дигидропиранила, пиразолила, циклогексенила и пиридила, где фенил, циклопропил, пиперидинил, дигидропиранил, пиразолил, циклогексенил и пиридил R^4 необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^{4A} ;

каждый R^{4A} независимо выбран из CN, фтора, метила, этила, дифторэтила, 2-метилпропила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидротиофена 1,1-диоксида, изопропилкарбонила, пиперидинилметила, пиридилокси, тетрагидропиранилокси, изопропокси, метокси и пиридилметила, где каждый метил, этил, 2-метилпропил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидротиофена 1,1-диоксид, пиперидинилметил, пиридилокси, тетрагидропиранокси, изопропокси, метокси и пиридилметил R^{4A} необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^{4B}

каждый R^{4B} независимо выбран из C_{1-6} алкила, OR^{a42} , C_{1-6} алкилсульфонила, ди(C_{1-6} алкил)амино и C_{1-6} алкилкарбонила, где ди(C_{1-6} алкил)амино необязательно замещен C_{1-6} алкилсульфонилом; и

каждый R^{a42} независимо выбран из Н и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах осуществления:

R^1 выбран из Н и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил R^1 необязательно замещен ОН;

R^2 выбран из Н, метила, изопропила, изобутила, трет-бутила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, бицикло[2.2.1]гептанила, фенила, тетрагидропиранила, пиридила, бензофуранила и пиразолилметила, где каждый циклобутил, циклопентил, циклогексил, бицикло[2.2.1]гептанил, фенил, тетрагидропиранил, пиридил, бензофуранил и пиразолилметил необязательно замещен 1 или 2 группами R^{2A} ;

каждый R^{2A} независимо выбран из метила, метокси и пиперидинилкарбонила;

R^3 выбран из H, фенила, циклогексенила, пиразолила, циклопропила, дигидропиранила и пиридила, где каждый фенил, циклогексенил, пиразолил, циклопропил, дигидропиранил и пиридил необязательно замещен одной или двумя группами R^{3A} ;

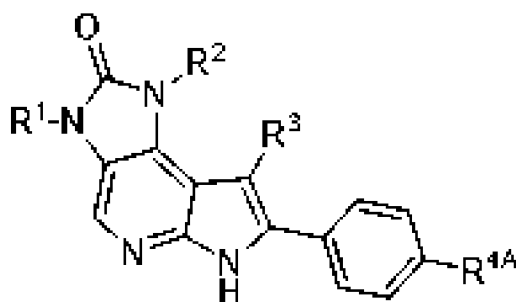
каждый R^{3A} независимо выбран из циано, метокси, циклопропила, цианоциклопропила, бензила и карбоксибензила;

R^4 выбран из гидроксизтила, изопропилкарбонила, фенила, циклопропила, пиперидинила, дигидропиранила, пиразолила и пиридила, где фенил, циклопропил, пиперидинил, дигидропиранил, пиразолил и пиридил R^4 необязательно замещены 1 или 2 заместителями R^{4A} ;

каждый R^{4A} независимо выбран из фтора, метила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидротиофена 1,1-диоксида, изопропилкарбонила, пиперидинилметила и пиридилметила, где каждый метил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидротиофена 1,1-диоксид, пиперидинилметил и пиридилметил R^{4A} необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^{4B} ; и

каждый R^{4B} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкилсульфонила, ди(C_{1-6} алкил)амино и C_{1-6} алкилкарбонила, где ди(C_{1-6} алкил)амино необязательно замещен C_{1-6} алкилсульфонилом.

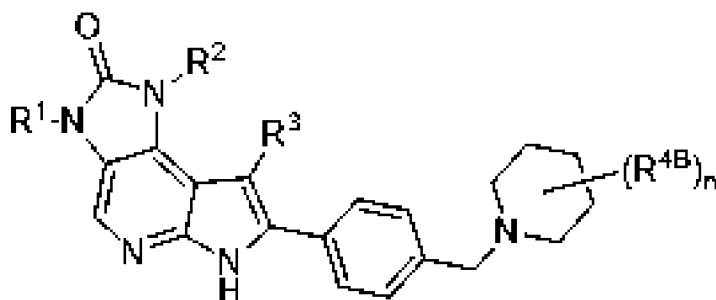
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы II:



II

или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные R^1 , R^2 , R^3 и R^{4A} определены в соответствии с определениями, приведенными в данном документе для соединений формулы I.

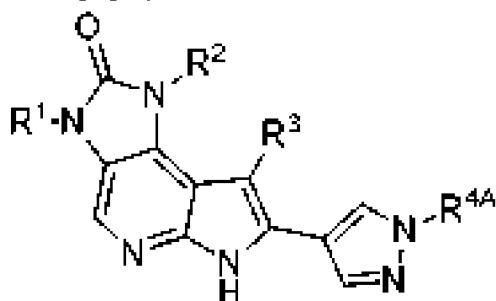
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы IIa:



IIa

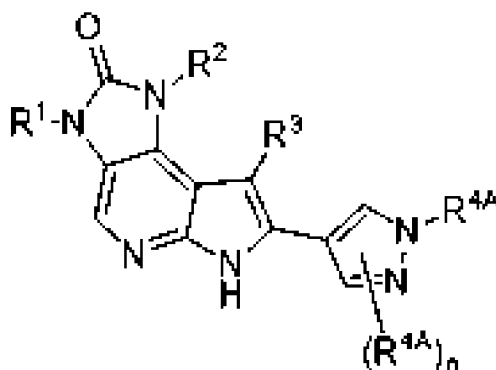
или его фармацевтически приемлемую соль, где n представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4; и переменные R^1 , R^2 , R^3 и R^{4B} определены в соответствии с определениями, приведенными в данном документе для соединений формулы I.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы III:

**III**

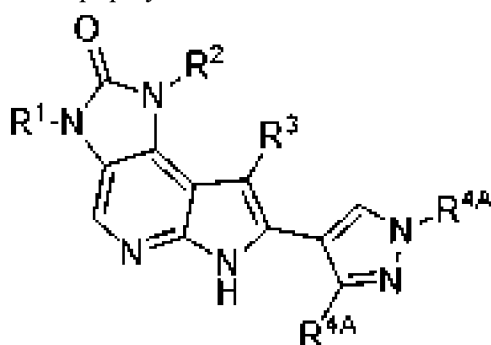
или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные R^1 , R^2 , R^3 и R^{4A} определены в соответствии с определениями, приведенными в данном документе для соединений формулы I.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы IV:

**IV**

или его фармацевтически приемлемую соль, где n представляет собой 0, 1 или 2; и переменные R^1 , R^2 , R^3 и R^{4A} определены в соответствии с определениями, приведенными в данном документе для соединений формулы I.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы V:



V

или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные R^1 , R^2 , R^3 и R^{4A} определены в соответствии с определениями, приведенными в данном документе для соединений формулы I.

В некоторых вариантах осуществления представленное в данном документе соединение выбрано из:

3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-1-фенил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-(4-метоксифенил)-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-(бензофуран-5-ил)-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-1-фенил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

3-(2-гидроксиэтил)-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-1-фенил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

7-(1-(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3-метил-1-фенил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

3-метил-7-(4-((метил(3-(метилсульфонил)пропил)амино)метил)фенил)-1-фенил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

7-(3-фтор-4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3-метил-1-фенил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

7-(4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)-3-метил-1-(пиридин-2-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-циклогексил-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-(трет-бутил)-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-циклогексил-3-метил-7-(1-((метилсульфонил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-циклопентил-3-этил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

3-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

7-(4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)-3-метил-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

7-(4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)-3-метил-1-(2-оксо-2-(пиперидин-1-ил)этил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-изопропил-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-8-фенил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-циклогексил-8-(4-метоксифенил)-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-изобутил-8-(4-метоксифенил)-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-циклобутил-8-(4-метоксифенил)-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

8-(4-метоксифенил)-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-1-фенил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

8-(4-метоксифенил)-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-(трет-бутил)-8-(4-метоксициклогекс-1-ен-1-ил)-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

4-(1-изопропил-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-ил)бензонитрила;

1-(4-(1-изопропил-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-ил)фенил)циклопропан-1-карбонитрила;

4-((4-(1-изопропил-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)бензойной кислоты;

1-циклопентил-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-8-фенил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-циклопентил-3-метил-7-(1-((метилсульфонил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-8-фенил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-(4-(1-циклопентил-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-ил)фенил)циклопропан-1-карбонитрила;

1-(4-(1-циклопентил-3-метил-7-(1-((метилсульфонил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-ил)фенил)циклопропан-1-карбонитрила;

1-циклопентил-8-(4-метоксициклогекс-1-ен-1-ил)-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-циклопентил-8-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

8-циклопропил-1,3-диметил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-

ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;
 8-(6-метоксипиридин-3-ил)-1,3-диметил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;
 4-(1-изопропил-3-метил-2-оксо-7-(1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-ил)бензонитрила;
 4-(7-(4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)-1-изопропил-3-метил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-ил)бензонитрила;
 4-(7-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-1-изопропил-3-метил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-ил)бензонитрила;
 4-(7-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-1-изопропил-3-метил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-ил)бензонитрила;
 1,3-диметил-8-фенил-7-(пиридин-3-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;
 1,3-диметил-8-фенил-7-(пиперидин-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;
 7-(2-гидроксиэтил)-1,3-диметил-8-фенил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;
 7-изобутирил-1,3-диметил-8-фенил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;
 1-изопропил-3-метил-7-(1-((метилсульфонил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-8-фенил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;
 1-(бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-метил-7-(1-((метилсульфонил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-8-фенил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она; и
 3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-8-фенил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;
 1-циклопентил-7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;
 3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;
 1-(4-(3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-2-оксо-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-ил)фенил)циклопропан-1-карбонитрила;
 1-(4-(7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-ил)фенил)циклопропан-1-карбонитрила;
 7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-3-метил-8-(4-(1-морфолиноциклопропил)фенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;
 1-циклопентил-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-

b]пиридин-2(1H)-она;

1-циклопентил-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиразол-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-циклопентил-7-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-циклопентил-7-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-циклопентил-7-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-3-метил-8-(тиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

(S)-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-8-фенил-1-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-циклопентил-8-(4-метоксифенил)-3-метил-7-(1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиразол-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-циклопентил-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(пиридин-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-циклопентил-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(пиридин-3-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-изопропил-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

7-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-циклопентил-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-циклопентил-7-(6-изопропоксипиридин-3-ил)-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-циклопентил-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-циклопентил-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(6-(пиридин-3-илокси)пиридин-3-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-циклопентил-7-циклопропил-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

7-(циклогекс-1-ен-1-ил)-1-циклопентил-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-циклопентил-7-(2-гидроксиэтил)-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-циклопентил-7-циклопропил-3-метил-8-(тиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

2-(1-циклопентил-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-1,2,3,6-

тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-7-ил)циклопропан-1-карбонитрила;

N-(4-(7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2H)-ил)циклогексил)-2-метоксиацетамида;

N-(4-(7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2H)-ил)циклогексил)ацетамида;

7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-8-(тиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-8-(2-морфолинотиазол-5-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-изопропил-8-(изохинолин-6-ил)-3-метил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

8-(бензо[d]тиазол-6-ил)-7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

8-(хроман-6-ил)-7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-8-(6-(пиперазин-1-ил)тиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

8-(6-(4-ацетилпиперазин-1-ил)тиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-8-(4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-8-(5-(метилсульфонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-8-(3-метилпирроло[1,2-а]пиазин-7-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-8-(имидазо[1,5-а]пиридин-7-ил)-1-изопропил-3-метил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

8-(1-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-8-(4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

8-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)-7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1Н)-она;

4-(1-циклопентил-3-метил-8-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-7-ил)-N, N-диметилбензамида;

3-метил-8-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-7-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1Н)-она;

7-(3-метокси-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-метил-8-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1Н)-она;

7-(5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-3-метил-8-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1Н)-она;

метил(1S)-3-(3-метил-8-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2Н)-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата;

(1S)-3-(7-(4-метоксифенил)-3-метил-8-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2Н)-ил)-N-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид;

7-(циклопропил(гидрокси)метил)-3-метил-8-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1Н)-она;

4-((1-изопропил-3-метил-8-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-7-ил)метил)бензонитрила;

1-циклопентил-7-этил-3-метил-8-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1Н)-она;

1-циклопентил-N-циклопропил-3-метил-8-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-7-карбоксамид;

1-циклопентил-3-метил-8-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-7-(метилсульфонил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1Н)-она;

1-изопропил-3-метил-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-8-(фенилэтинил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1Н)-она;

2-((1S,3S)-3-(3-метил-8-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2Н)-ил)циклобутил)ацетонитрила;

2-((1S,4S)-4-(3-метил-8-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2Н)-ил)циклогексил)ацетонитрила;

2-((1S,4S)-4-(7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил)-3-метил-8-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2Н)-ил)циклогексил)ацетонитрила;

метил((1S,3S)-3-(3-метил-8-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2Н)-

ил)циклобутил)карбамата;

этил((1S,3S)-3-(8-(4-цианофенил)-3-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2H)-ил)циклобутил)карбамата;

этил((1S,3S)-3-(8-(4-метоксифенил)-3-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2H)-ил)циклобутил)карбамата;

1-изопропил-3-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-8-(1-(2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетил)пиперидин-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

2-((1S,4S)-4-(7-(3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2H)-ил)циклогексил)ацетонитрила;

7-(3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-метил-8-(1-(метил-d3)-1H-индазол-5-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

3-метил-8-(1-(метил-d3)-1H-индазол-5-ил)-7-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

2-(1-(4-(3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2H)-ил)пиперидин-1-ил)циклобутил)ацетонитрила; и

4-(3-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(2-(метилсульфонил)-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-ил)бензонитрила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Кроме того, следует понимать, что определенные признаки настоящего изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть предоставлены в комбинации в одном варианте осуществления. Напротив, различные признаки настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть предоставлены отдельно или в любой подходящей подкомбинации.

В различных местах в данном описании описаны двухвалентные связывающие заместители. В частности, предполагается, что каждый двухвалентный связывающий заместитель включает как прямую, так и обратную формы связывающего заместителя. Например, $-NR(CR'R'')_n-$ включает как $-NR(CR'R'')_n-$, так и $-(CR'R'')_nNR-$. Если структура явно требует наличия связывающей группы, переменные Маркуша, перечисленные для этой группы, считаются связывающими группами.

Термин «n-членный», где n представляет собой целое число, обычно описывает количество образующих кольцо атомов во фрагменте, где количество образующих кольцо атомов равно n. Например, пиперидинил является примером 6-членного гетероциклоалкильного кольца, пиразолил является примером 5-членного гетероарильного кольца, пиридил является примером 6-членного гетероарильного кольца

и 1,2,3,4-тетрагидронафталин является примером 10-членной циклоалкильной группы.

Используемая в данном документе фраза «необязательно замещенный» означает незамещенный или замещенный. Заместители выбирают независимо, и замещение может находиться в любом химически доступном положении. В контексте данного документа термин «замещенный» означает, что атом водорода удален и заменен заместителем. Единичный двухвалентный заместитель, *например*, оксо, может заменить два атома водорода. Следует понимать, что замещение у данного атома ограничено валентностью.

В контексте данного документа фраза «каждая ‘переменная’ независимо выбрана из» означает по существу то же самое, что «в каждом случае ‘переменная’ выбрана из».

В определениях термин «C_{n-m}» указывает диапазон, который включает конечные точки, где *n* и *m* являются целыми числами и указывают количество атомов углерода. Примеры включают C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₆ и т. п.

В контексте данного документа термин «C_{n-m} алкил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к насыщенной углеводородной группе, которая может быть с прямой или разветвленной цепью, имеющей от *n* до *m* атомов углерода. Примеры алкильных фрагментов включают, но не ограничиваются ими, химические группы, такие как метил (Me), этил (Et), *n*-пропил (*n*-Pr), изопропил (изо-Pr), *n*-бутил, *трет*-бутил, изобутил, *втор*-бутил; высшие гомологи, такие как 2-метил-1-бутил, *n*-пентил, 3-пентил, *n*-гексил, 1,2,2-триметилпропил и т. п. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода, от 1 до 4 атомов углерода, от 1 до 3 атомов углерода или от 1 до 2 атомов углерода.

В контексте данного документа термин «C_{n-m} алкенил» относится к алкильной группе, имеющей одну или более двойных углерод-углеродных связей и имеющей от *n* до *m* атомов углерода. Примеры алкенильных групп включают, но не ограничиваются ими, этенил, *n*-пропенил, изопропенил, *n*-бутенил, *втор*-бутенил и т. п. В некоторых вариантах осуществления алкенильный фрагмент содержит от 2 до 6, от 2 до 4 или от 2 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин «C_{n-m} алкинил» относится к алкильной группе, имеющей одну или более тройных углерод-углеродных связей и имеющей от *n* до *m* атомов углерода. Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваются ими, этинил, пропин-1-ил, пропин-2-ил и т. п. В некоторых вариантах осуществления алкенильный фрагмент содержит от 2 до 6, от 2 до 4 или от 2 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин «C_{n-m} алкокси», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы -O-алкил, где алкильная группа имеет от *n* до *m* атомов углерода. Примеры алкоксигрупп включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, пропокси (например, *n*-пропокси и изопропокси), бутокси (например, *n*-бутокси и *трет*-бутокси) и т. п. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа имеет от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин «амино» относится к группе формулы -

NH₂.

В контексте данного документа термин «арил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к ароматической углеводородной группе, которая может быть моноциклической или полициклической (например, имеющей 2, 3 или 4 конденсированных кольца). Термин «C_{n-m} арил» относится к арильной группе, имеющей от *n* до *m* атомов углерода в кольце. Арильные группы включают, например, фенил, нафтил, антраценил, фенантренил, инданил, инденил и т. п. В некоторых вариантах осуществления арильные группы содержат от 5 до 10 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления арильная группа представляет собой фенил или нафтил. В некоторых вариантах осуществления арил представляет собой фенил.

В контексте данного документа термин «галоген» относится к F, Cl, Br или I. В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой F, Cl или Br. В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой F или Cl. В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой Cl.

В контексте данного документа термин «C_{n-m} галогеналкокси» относится к группе формулы -O-галогеналкил, имеющей от *n* до *m* атомов углерода. Примеры галогеналкоксигрупп включают OCF₃ и OCHF₂. В некоторых вариантах осуществления фторирована только галогеналкоксигруппа. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа имеет от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин «C_{n-m} галогеналкил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к алкильной группе, имеющей от одного атома галогена до 2*s*+1 атомов галогена, которые могут быть одинаковыми или разными, где «*s*» представляет собой количество атомов углерода в алкильной группе, где алкильная группа имеет от *n* до *m* атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления фторирована только галогеналкильная группа. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа имеет от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода. Примеры галогеналкильных групп включают CF₃, C₂F₅, CHF₂, CH₂F, CCl₃, CHCl₂, C₂Cl₅ и т. п.

В контексте данного документа термин «карбонил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к -C(O)- группе.

В контексте данного документа термин «C_{n-m} алкилкарбонил» относится к группе формулы -C(O)-алкил, где алкильная группа содержит от *n* до *m* атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа имеет от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин «C_{n-m} алкилсульфонил» относится к группе формулы -S(O)₂-алкил, где алкильная группа имеет от *n* до *m* атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа имеет от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин «карбокси» относится к группе формулы -

C(O)OH.

В контексте данного документа термин «ди(C_{n-m}алкил)амино» относится к группе формулы -N(алкил)₂, где каждая из двух алкильных групп независимо содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления каждая алкильная группа независимо имеет от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа «циклоалкил» относится к неароматическим циклическим углеводородам, включая циклизированные алкильные и алкенильные группы. Циклоалкильные группы могут включать моно- или полициклические (например, имеющие 2 конденсированных кольца) группы, спироциклы и кольца с мостиковыми связями (*например*, бициклоалкильная группа с мостиковыми связями). Образующие кольцо атомы углерода циклоалкильной группы могут быть необязательно замещены оксо или сульфидо (например, C(O) или C(S)). В определение циклоалкила также включены фрагменты, которые имеют одно или более ароматических колец, конденсированных (*т. е.*, имеющих общую связь) с циклоалкильным кольцом, например, бензо- или тиенильные производные цикlopentана, циклогексана и т. п. Циклоалкильная группа, содержащая конденсированное ароматическое кольцо, может быть присоединена через любой образующий кольцо атом, включая образующий кольцо атом конденсированного ароматического кольца. Циклоалкильные группы могут содержать 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 образующих кольцо атомов углерода (*т. е.*, C₃₋₁₀). В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой C₃₋₁₀ моноциклический или бициклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой C₃₋₇ моноциклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой C₄₋₇ моноциклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой C₄₋₁₀ спироцикл или циклоалкил с мостиковыми связями (*например*, бициклоалкильную группу с мостиковыми связями). Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексаденил, циклогептатриенил, норборнил, норпинил, норкарнил, кубан, адамантан, бицикло[1.1.1]пентил, бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[3.1.1]гептанил, бицикло[2.2.2]октанил, спиро[3.3]гептанил и т. п. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

В контексте данного документа «гетероарил» относится к моноциклическому или полициклическому (например, имеющему 2 конденсированных кольца) ароматическому гетероциклу, имеющему по меньшей мере один гетероатомный член кольца, выбранный из N, O, S и В. В некоторых вариантах осуществления гетероарильное кольцо имеет 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и В. В некоторых вариантах осуществления любой образующий кольцо N в гетероарильном фрагменте может представлять собой N-оксид. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил,

имеющий 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и В. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил, имеющий 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой 5-6 моноциклический гетероарил, имеющий 1 или 2 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и В. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой 5-6 моноциклический гетероарил, имеющий 1 или 2 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа содержит 3-10, 4-10, 5-10, 5-7, 3-7 или 5-6 образующих кольцо атомов. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа имеет от 1 до 4 образующих кольцо гетероатомов, от 1 до 3 образующих кольцо гетероатомов, от 1 до 2 образующих кольцо гетероатомов или 1 образующий кольцо гетероатом. Если гетероарильная группа содержит более одного гетероатомного члена кольца, то гетероатомы могут быть одинаковыми или разными. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими, тиенил (или тиюфенил), фурил (или фуранил), пирролил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, пиразолил, изотиазолил, изоксазолил, 1,2,3-триазолил, тетразолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-триазолил, 1,3,4-тиадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил и 1,2-дигидро-1,2-азаборин, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, азолил, триазолил, тиадиазолил, хинолинил, изохинолинил, индолил, бензотиофенил, бензофуранил, бензизоксазолил, имидазо[1,2-*b*]тиазолил, пуринил, триазинил, тиено[3,2-*b*]пиридинил, имидазо[1,2-*a*]пиридинил, 1,5-нафтиридинил, 1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридинил, триазоло[4,3-*a*]пиридинил, 1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридинил, 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридинил, пиразоло[1,5-*a*]пиридинил, пиразоло[1,5-*a*]пиримидинил, индазолил и т. п.

В контексте данного документа «гетероциклоалкил» относится к моноциклическим или полициклическим гетероциклам, имеющим по меньшей мере одно неароматическое кольцо (насыщенное или частично ненасыщенное кольцо), где один или более образующих кольцо атомов углерода гетероциклоалкила заменены гетероатомом, выбранным из N, O, S и В, и при этом образующие кольцо атомы углерода и гетероатомы гетероциклоалкильной группы могут быть необязательно замещены одним или более оксо или сульфидо (например, C(O), S(O), C(S) или S(O)₂, и т. п.). Если образующий кольцо атом углерода или гетероатом гетероциклоалкильной группы необязательно замещен одним или более оксо или сульфидами, O или S указанной группы являются *дополнительными* к количеству образующих кольцо атомов, указанных в данном документе (например, 1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил представляет собой 6-членную гетероциклоалкильную группу, в которой образующий кольцо атом углерода замещен оксогруппой, и при этом 6-членная гетероциклоалкильная группа дополнительно замещена метильной группой). Гетероциклоалкильные группы включают моноциклические и полициклические (например, имеющие 2 конденсированных кольца)

системы. В гетероциклоалкил входят моноциклические и полициклические 3-10, 4-10, 5-10, 4-7, 5-7 или 5-6 членные гетероциклоалкильные группы. Гетероциклоалкильные группы могут также включать спироциклы и кольца с мостиковыми связями (*например*, 5-10-членное бигетероциклоалкильное кольцо с мостиковыми связями, имеющее один или более образующих кольцо атомов углерода, замененных гетероатомом, независимо выбранным из N, O, S и B). Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена через образующий кольцо атом углерода или образующий кольцо гетероатом. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 3 двойных связей. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 2 двойных связей.

В определение гетероциклоалкила также включены фрагменты, которые имеют одно или более ароматических колец, конденсированных (*т. е.* имеющих общую связь) с неароматическим гетероциклическим кольцом, например, бензо- или тиенильные производные пиперидина, морфолина, азепина и т. п. Гетероциклоалкильная группа, содержащая конденсированное ароматическое кольцо, может быть присоединена через любой образующий кольцо атом, включая образующий кольцо атом конденсированного ароматического кольца. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа содержит от 3 до 10 образующих кольцо атомов, от 4 до 10 образующих кольцо атомов, от 3 до 7 образующих кольцо атомов или от 5 до 6 образующих кольцо атомов. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа имеет от 1 до 4 гетероатомов, от 1 до 3 гетероатомов, от 1 до 2 гетероатомов или 1 гетероатом. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой моноциклический 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O, S и B, и имеющий один или более окисленных членов кольца. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой моноциклический или бициклический 5-10-членный гетероциклоалкил, имеющий 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O, S и B, и имеющий один или более окисленных членов кольца. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой моноциклический или бициклический 5-10-членный гетероциклоалкил, имеющий 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и имеющий один или более окисленных членов кольца. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой моноциклический 5-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и имеющий один или более окисленных членов кольца.

Примеры гетероциклоалкильных групп включают пирролидин-2-он (или 2-оксопирролидинил), 1,3-изоксазолидин-2-он, пиранил, тетрагидропиранил, оксетанил, азетидинил, морфолино, тиоморфолино, пиперазинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пиперидинил, пирролидинил, изоксазолидинил, изотиазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, имидазолидинил, азепанил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин, бензазапен, азабицикло[3.1.0]гексанил,

диазабицикло[3.1.0]гексанил, оксобицикло[2.1.1]гексанил, азабицикло[2.2.1]гептанил, диазабицикло[2.2.1]гептанил, азабицикло[3.1.1]гептанил, диазабицикло[3.1.1]гептанил, азабицикло[3.2.1]октанил, диазабицикло[3.2.1]октанил, оксобицикло[2.2.2]октанил, азабицикло[2.2.2]октанил, азаадамантанил, диазаадамантанил, оксоадамантанил, азаспиро[3.3]гептанил, диазаспиро[3.3]гептанил, оксо-азаспиро[3.3]гептанил, азаспиро[3.4]октанил, диазаспиро[3.4]октанил, оксо-азаспиро[3.4]октанил, азаспиро[2.5]октанил, диазаспиро[2.5]октанил, азаспиро[4.4]нонанил, диазаспиро[4.4]нонанил, оксо-азаспиро[4.4]нонанил, азаспиро[4.5]деканил, диазаспиро[4.5]деканил, диазаспиро[4.4]нонанил, оксо-диазаспиро[4.4]нонанил, оксо-дигидропиридазинил, оксо-2,6-диазаспиро[3.4]октанил, оксогексагидропирроло[1,2-а]пиразинил, 5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразолил, 3-оксопиперазинил, оксопирролидинил, оксопиридилил и т. п.

В контексте данного документа термин «C_{o-p} циклоалкил-C_{n-m} алкил-» относится к группе формулы циклоалкил-алкилен-, в которой циклоалкил имеет от о до р атомов углерода, а алкиленовая связывающая группа имеет от n до m атомов углерода.

Используемый в данном документе термин «C_{o-p} арил-C_{n-m} алкил-» относится к группе формулы арил-алкилен-, в которой арил имеет от о до р атомов углерода, а алкиленовая связывающая группа имеет от n до m атомов углерода.

Используемый в данном документе термин «гетероарил-C_{n-m} алкил-» относится к группе формулы гетероарил-алкилен-, в которой алкиленовая связывающая группа имеет от n до m атомов углерода.

В контексте данного документа термин «гетероциклоалкил-C_{n-m} алкил-» относится к группе формулы гетероциклоалкил-алкилен-, в которой алкиленовая связывающая группа имеет от n до m атомов углерода.

В контексте данного документа термин «алкильная связывающая группа» представляет собой двухвалентную алкильную группу с прямой или разветвленной цепью («алкиленовая группа»). Например, «C_{o-p} циклоалкил-C_{n-m} алкил-», «C_{o-p} арил-C_{n-m} алкил-», «фенил-C_{n-m} алкил-», «гетероарил-C_{n-m} алкил-» и «гетероциклоалкил-C_{n-m} алкил-» содержат алкильные связывающие группы. Примеры «алкильных связывающих групп» или «алкиленовых групп» включают метилен, этан-1,1-диил, этан-1,2-диил, пропан-1,3-диил, пропан-1,2-диил, пропан-1,1-диил и т. п.

В определенных местах определения или варианты осуществления относятся к конкретным кольцам (например, азетидиновому кольцу, пиридиновому кольцу и т. п.). Если не указано иное, эти кольца могут быть присоединены к любому члену кольца при условии, что валентность атома не превышена. Например, азетидиновое кольцо может быть присоединено в любом положении кольца, тогда как пиридин-3-ильное кольцо присоединено в 3 положении.

В контексте данного документа термин «оксо» относится к атому кислорода (т. е., =O) в качестве двухвалентного заместителя, образующего карбонильную группу при присоединении к углероду (например, C=O или C(O)), или при присоединении к

гетероатому азота или серы с образованием нитрозо, сульфинильной или сульфонильной группы.

В контексте данного документа термин «независимо выбран из» означает, что каждое появление переменной или заместителя (*например*, каждый R^M) независимо в каждом случае выбрано из применимого списка.

Описанные в данном документе соединения могут быть асимметричными (*например*, иметь один или более стереоцентров). Все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, предусмотрены, если не указано иное. Соединения по данному изобретению, которые содержат асимметрично замещенные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. Способы получения оптически активных форм из оптически неактивных исходных материалов известны в данной области техники, такие как разделение рацемических смесей или стереоселективный синтез. Многие геометрические изомеры олефинов, двойные связи $C=N$ и т. п. также могут присутствовать в соединениях, описанных в данном документе, и все такие стабильные изомеры рассматриваются в данном изобретении. *Цис*- и *транс*-геометрические изомеры соединений по данному изобретению описаны и могут быть выделены как смесь изомеров или как отдельные изомерные формы. В некоторых вариантах осуществления соединение имеет (R)-конфигурацию. В некоторых вариантах осуществления соединение имеет (S)-конфигурацию. Формулы (*например*, формула I, формула Ia и т. п.), предложенные в данном документе, включают стереоизомеры соединений.

Разделение рацемических смесей соединений может быть осуществлено любым из многочисленных способов, известных в данной области техники. Пример способа включает фракционную перекристаллизацию с использованием хиральной разделительной кислоты, которая является оптически активной солеобразующей органической кислотой. Подходящими разделяющими агентами для способов фракционной перекристаллизации являются, например, оптически активные кислоты, такие как D и L формы винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты или различных оптически активных камфорсульфоновых кислот, таких как β -камфорсульфоновая кислота. Другие разделяющие агенты, подходящие для методов фракционной кристаллизации, включают стереоизомерно чистые формы α -метилбензиламина (*например*, формы S и R или диастереомерно чистые формы), 2-фенилглицин, норэфедрин, эфедрин, N-метилэфедрин, циклогексилэтиламин, 1,2-диаминоциклогексан и т. п.

Разделение рацемических смесей также может быть проведено элюированием на колонке, заполненной оптически активным разделяющим агентом (*например*, динитробензоилфенилглицином). Подходящую композицию элюирующего растворителя может определить специалист в данной области техники.

Предлагаемые в данном документе соединения также включают таутомерные формы. Таутомерные формы возникают в результате перестановки одинарной связи с

соседней двойной связью вместе с сопутствующей миграцией протона. Таутомерные формы включают в себя прототропные таутомеры, которые являются состояниями изомерного протонирования, имеющими ту же эмпирическую формулу и общий заряд. Примеры прототропных таутомеров включают в себя пары кетон-енол, пары амид-имидная кислота, пары лактам-лактим, пары енамин-имин и кольцевые формы, где протон может занимать два или более положений гетероциклической системы, например, 1Н- и 3Н-имидазол, 1Н-, 2Н- и 4Н-1,2,4-триазол, 1Н- и 2Н-изоиндол, 2-гидроксипиридин и 2-пиридон и 1Н- и 2Н-пиразол. Таутомерные формы могут быть в равновесии или стерически заблокированы в одну форму посредством соответствующего замещения.

Все соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут находиться вместе с другими веществами, такими как вода и растворители (например, гидраты и сольваты), или могут быть выделены.

В некоторых вариантах осуществления получение соединений может включать добавление кислот или оснований для воздействия, например, на катализ желаемой реакции или образование солевых форм, таких как кислотно-аддитивные соли.

В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в данном документе, или их соли по существу выделены. Под «по существу выделены» подразумевается, что соединение по меньшей мере частично или в значительной степени отделено от окружающей среды, в которой оно было образовано или обнаружено. Частичное разделение может включать, например, композицию, обогащенную соединениями, представленными в данном документе. Существенное разделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 97% или по меньшей мере приблизительно 99% по весу соединений, представленных в данном документе, или их солей.

В контексте данного документа термин «соединение» включает все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры и изотопы изображенных структур. Подразумевается, что соединения, идентифицированные в данном документе по названию или структуре как одна конкретная таутомерная форма, включают другие таутомерные формы, если не указано иное.

Фраза «фармацевтически приемлемый» используется в данном документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые, в рамках здравого медицинского заключения, подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

Данная заявка также включает в себя фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в данном документе. В контексте данного документа термин

«фармацевтически приемлемые соли» относится к производным описанных соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем преобразования существующего кислотного или основного фрагмента в его солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т. п. Фармацевтически приемлемые соли по данному изобретению включают обычные нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли по данному изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, с помощью обычных химических методов. Обычно такие соли могут быть получены путем осуществления взаимодействия свободных кислотных или основных форм таких соединений со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в их смеси; как правило, предпочтительны неводные среды, такие как эфир, этилацетат, спирты (например, метанол, этанол, изопропанол или бутанол) или ацетонитрил (ACN). Перечни подходящих солей можно найти в публикациях Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 и Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), каждая из которых полностью включена в данный документ посредством ссылки.

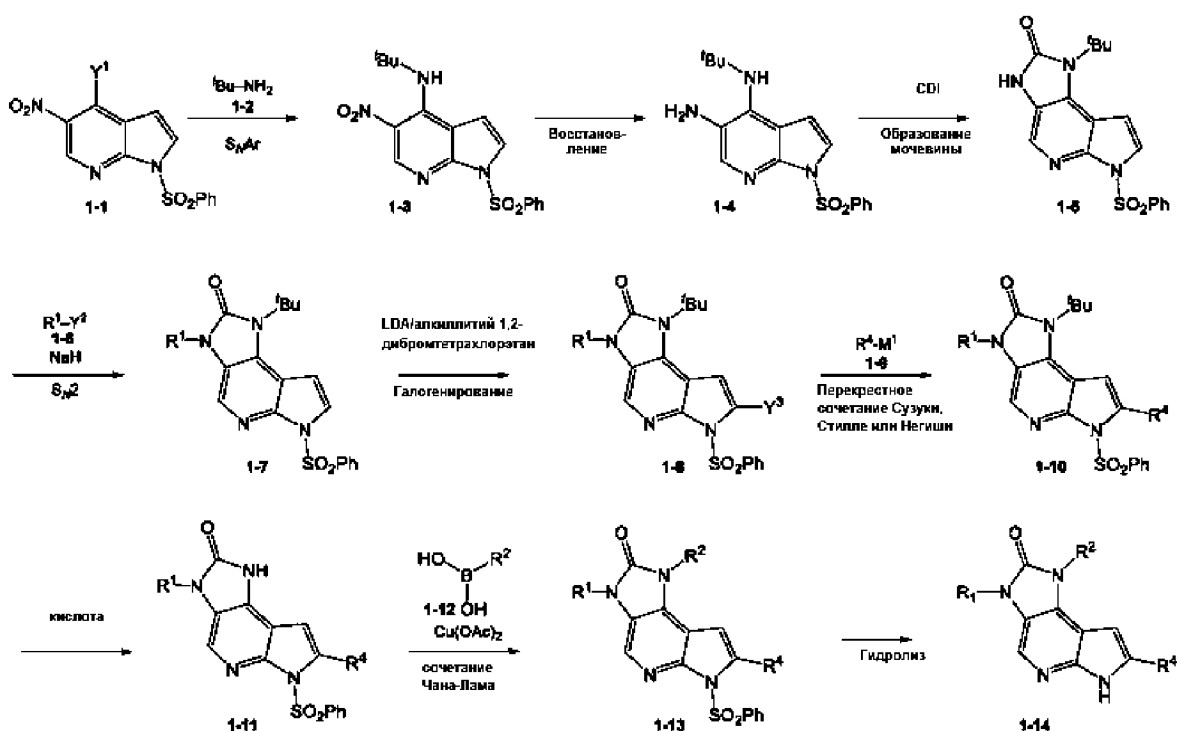
Синтез

Как будет понятно специалистам в данной области техники, предложенные в данном документе соединения, включая их соли и стереоизомеры, могут быть получены с использованием известных способов органического синтеза и могут быть синтезированы в соответствии с любым из многочисленных возможных путей синтеза.

Соединения формулы I, представленные в данном документе, могут быть получены, как показано на **схеме 1** (например, соединения формулы **1-14** на **схеме 1**). Подходящие исходные материалы **1-1**, где Y^1 представляет собой галоген (например, Cl, Br или I) или псевдогалоген (например, OTf или OMs), могут быть преобразованы в амин **1-3** при стандартных условиях, таких как S_NAr или условия Бухвальда (например, в присутствии *трет*-бутиламина **1-2**). Восстановлением нитрогруппы **1-3** при стандартных условиях (например, в присутствии Fe, H_2O и NH_4Cl) получают диамин **1-4**. Диамин **1-4** может быть преобразован в циклическую мочевины **1-5** при стандартных условиях (например, в присутствии CDI). Циклическая мочевина **1-5** может быть далее замещена до тетразамещенной мочевины **1-7** при стандартных условиях, таких как S_N2 , или условиях Бухвальда (например, в присутствии NaNH и галогенида **1-6**, где Y^2 представляет собой галоген (например, Cl, Br или I) или псевдогалоген (например, OTf или OMs)). Мочевина **1-7** может быть преобразована в галогенид **1-8**, где Y^3 представляет собой галоген (например, Cl, Br или I), при стандартных условиях (например, в присутствии LDA или алкиллития, 1,2-дибромтетрахлорэтана в случае бромирования). Галогенид **1-8** может

быть соединен с замещенным металлом **1-9** (например, M^1 представляет собой $B(OH)_2$, $Bpin$, BF_3K , $Sn(Bu)_3$ или Zn) при стандартных условиях сочетания Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) или комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном, и основания (например, карбонатного основания, такого как карбонат натрия или карбонат калия)), или стандартных условиях сочетания Стилле (например, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0)), или стандартных условиях сочетания Негиши (например, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) или [1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]дихлорпалладий(II)) с получением соединения **1-10**. трет-Бутильная группа соединения **1-10** может быть удалена при кислотных условиях (например, в присутствии TFA) с получением соединения **1-11**. Соединение **1-11** может быть соединено с бороновой кислотой **1-12**, где R^2 представляет собой замещенную или незамещенную арильную или гетероарильную группу, при стандартных условиях сочетания Чана-Лама (например, в присутствии $Cu(OAc)_2$, диизопропилэтиламина) с получением соединения **1-13**. Снятием защитных групп с соединения **1-13** при стандартных условиях гидролиза (например, в присутствии воды и гидроксида натрия) получают соединение **1-14**.

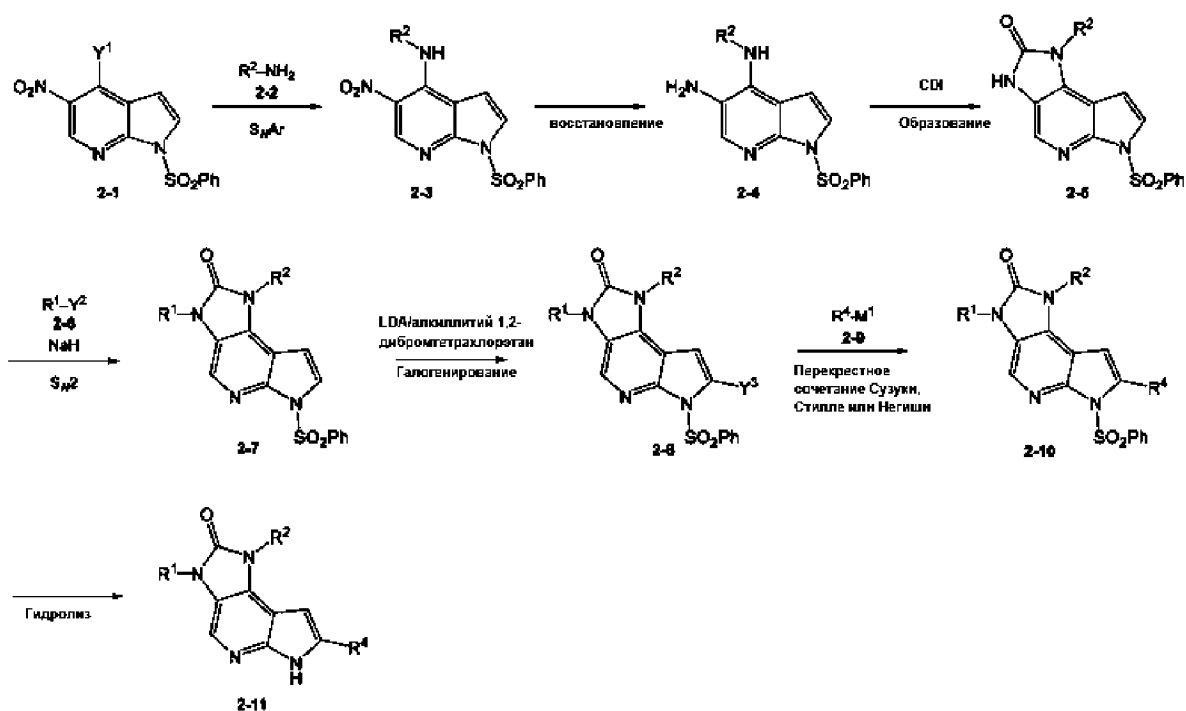
Схема 1.



Соединения формулы I также могут быть получены, например, как показано на **схеме 2** (например, соединения формулы **2-11** на **схеме 2**). Подходящие исходные материалы **2-1**, где Y^1 представляет собой галоген (например, Cl, Br или I) или

псевдогалоген (*например*, OTf или OMs), могут быть преобразованы в амин **2-3** при стандартных условиях, таких как S_NAr , или условиях Бухвальда (*например*, в присутствии амина **2-2**). Восстановлением нитро **2-3** при стандартных условиях (*например*, в присутствии Fe, H_2O и NH_4Cl) получали диамин **2-4**. Диамин **2-4** может быть преобразован в циклическую мочевины **2-5** при стандартных условиях (*например*, в присутствии CDI). Циклическая мочевины **2-5** может быть далее замещена до тетразамещенной мочевины **2-7** при стандартных условиях, таких как S_N2 , или условиях Бухвальда (*например*, в присутствии NaN и галогенида **1-6**, где Y^2 представляет собой галоген (*например*, Cl, Br или I) или псевдогалоген (*например*, OTf или OMs)). Мочевины **2-7** может быть преобразована в галогенид **2-8**, где Y^3 представляет собой галоген (*например*, Cl, Br или I), при стандартных условиях (*например*, в присутствии LDA или алкиллития, 1,2-дибромтетрахлорэтана в случае бромирования). Галогенид **2-8** может быть соединен с замещенным металлом **2-9** (*например*, M^1 представляет собой $B(OH)_2$, Brin, BF_3K , $Sn(Bu)_3$ или Zn) при стандартных условиях сочетания Сузуки (*например*, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) или комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном, и основания (*например*, карбонатного основания, такого как карбонат натрия или карбонат калия)), или стандартных условиях сочетания Стилле (*например*, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0)), или стандартных условиях сочетания Негиши (*например*, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) или [1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]дихлорпалладий(II)) с получением соединения **2-10**. Снятием защитных групп с соединения **2-10** при стандартных условиях гидролиза (*например*, в присутствии воды и гидроксида натрия) получают соединение **2-11**.

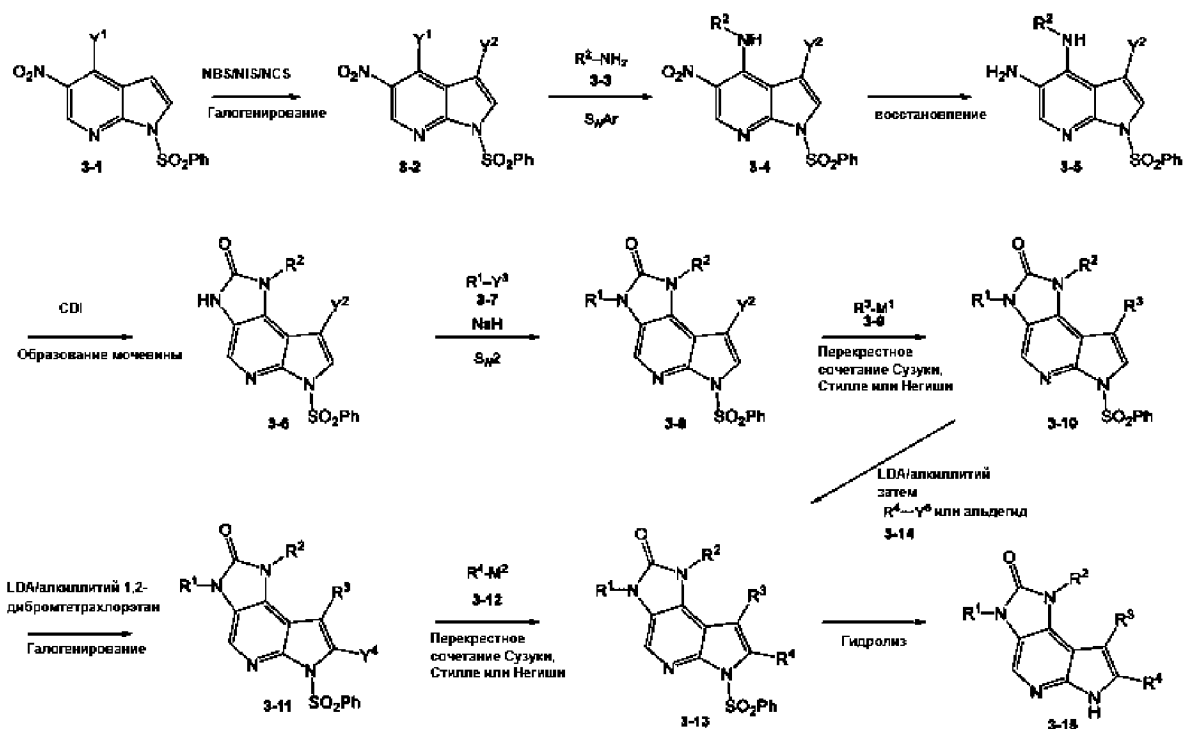
Схема 2.



Соединения формулы I также могут быть получены, например, как показано на **схеме 3** (например, соединения формулы **3-15** на **схеме 3**). Подходящие исходные материалы **3-1**, где Y^1 представляет собой галоген (например, Cl, Br или I) или псевдогалоген (например, OTf или OMs), могут быть преобразованы в дигалогенид **3-2**, где Y^2 представляет собой галоген (например, Cl, Br или I) при стандартных условиях галогенирования (например, в присутствии NBS, NIS или NCS). Дигалогенид **3-2** может быть преобразован в амин **3-4** при стандартных условиях S_NAr (например, в присутствии амина **3-3**). Восстановлением соединения **3-4** при стандартных условиях (например, в присутствии Fe, H_2O и NH_4Cl) получают диамин **3-5**. Диамин **3-5** может быть преобразован в циклическую мочевины **3-6** при стандартных условиях (например, в присутствии CDI). Циклическая мочевина **3-6** может быть далее замещена с получением тетразамещенной мочевины **3-8** при стандартных условиях S_N2 (например, в присутствии NaN и галогенида **3-7**, где Y^3 представляет собой галоген (например, Cl, Br или I) или псевдогалоген (например, OTf или OMs)). Галогенмочевина **3-8** может быть соединена с замещенным металлом **3-9** (например, M^1 представляет собой $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K , $Sn(Bu)_3$ или Zn) при стандартных условиях сочетания Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) или комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном, и основания (например, карбонатного основания, такого как карбонат натрия или карбонат калия)), или стандартных условиях сочетания Стилле (например, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0)), или стандартных условиях сочетания Негиши (например, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) или [1,1'-

бис(дифенилфосфин)ферроцен]дихлорпалладий(II)) с получением соединения **3-10**. Соединение **3-10** может быть преобразовано в галогенид **3-11**, где Y^4 представляет собой галоген (*например*, Cl, Br или I), при стандартных условиях (*например*, в присутствии LDA или алкиллития, 1,2-дибромтетрахлорэтана в случае бромирования). Галогенид **3-11** может быть соединен с замещенным металлом **3-12** (*например*, M^2 представляет собой $B(OH)_2$, $Bpin$, BF_3K , $Sn(Bu)_3$ или Zn) при стандартных условиях сочетания Сузуки (*например*, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) или комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном, и основания (*например*, карбонатного основания, такого как карбонат натрия или карбонат калия)), или стандартных условиях сочетания Стилле (*например*, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0)), или стандартных условиях сочетания Негиши (*например*, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) или [1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]дихлорпалладий(II)) с получением соединения **3-13**. Альтернативно, соединение **3-10** может быть преобразовано сразу в соединение **3-13** с помощью обработки галогенидом или альдегидом **3-14**, где Y^5 представляет собой галоген (*например*, Cl, Br, I) или псевдогалоген (*например*, OTf или OMs), при стандартных условиях (*например*, в присутствии LDA или алкиллития, с добавлением алкилгалогенида в случае реакции S_N2 , ацилгалогенида/карбамоилгалогенида/хлорформиата/сульфонилгалогенида в случае нуклеофильного ацильного замещения, альдегида в случае нуклеофильного присоединения). Снятием защитных групп с соединения **3-13** при стандартных условиях гидролиза (*например*, в присутствии воды и гидроксида натрия) получают соединение **3-15**.

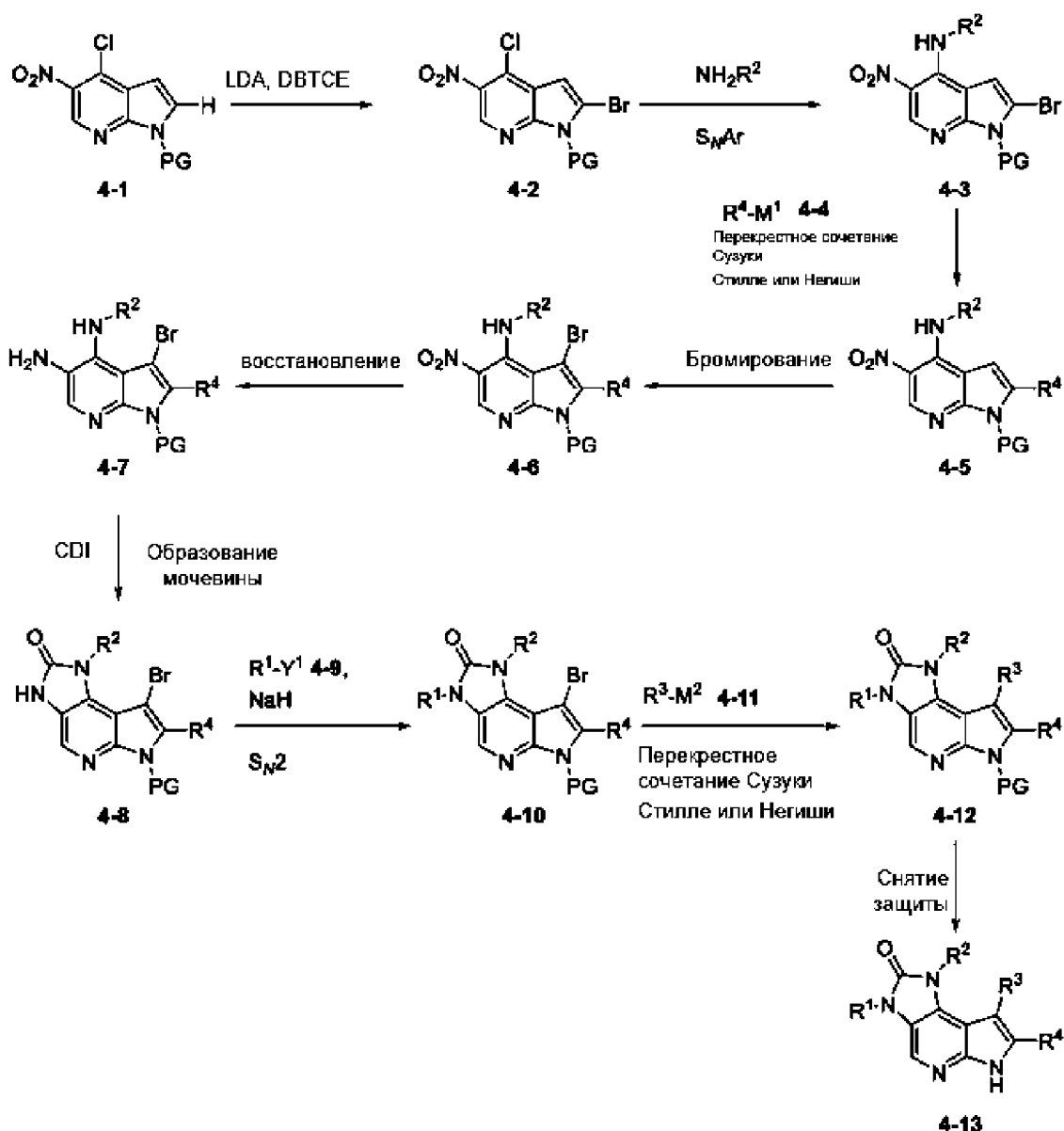
Схема 3.



Соединения формулы I также могут быть получены, например, как показано на **схеме 4** (например, соединения формулы **4-13** на **схеме 4**). 4-Хлор-5-нитро-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин с подходящей защитной группой, такой как, но не ограничивается ими, бензолсульфонил (соединение **4-1**), быть обработан раствором лития диизопропиламида и подходящим реагентом для бромирования (например дибромтетрахлорэтаном) с получением бромида **4-2**. Соединение **4-2** может быть преобразовано в амин **4-3** при стандартных условиях, таких как S_NAr , или условиях Бухвальда (например, в присутствии аминов формулы NH_2R^2). Соединение **4-3** может быть соединено с замещенным металлом **4-4** (например, M^1 представляет собой $B(OH)_2$, $Bpin$, BF_3K , $Sn(Bu)_3$ или Zn) при стандартных условиях сочетания Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) или комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном, и основания (например, карбонатного основания, такого как карбонат натрия или карбонат калия)), или стандартных условиях сочетания Стилле (например, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0)), или стандартных условиях сочетания Негиши (например, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) или [1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]дихлорпалладий(II)) с получением соединения **4-5**. Соединение **4-5** может быть бромировано подходящим реагентом, таким как бром, с получением **4-6**. Восстановлением нитрогруппы **4-6** при стандартных условиях (например, в присутствии Fe , H_2O и NH_4Cl или хлорида олова) получают диамин **4-7**. Диамин **4-7** может быть преобразован в циклическую мочевины **4-8** при стандартных условиях (например, в присутствии CDI). Циклическая мочевина **4-8** может быть далее замещена до

тетразамещенной мочевины **4-10** при стандартных условиях, таких как S_N2 , или условиях Бухвальда (*например*, в присутствии NaN и галогенида **4-9**, где Y^1 представляет собой галоген (*например*, Cl , Br или I) или псевдогалоген (*например*, OTf или OMs)). Соединение **4-10** может быть соединено с замещенным металлом **4-11** (*например*, M^2 представляет собой $B(OH)_2$, $Bpin$, BF_3K , $Sn(Bu)_3$ или Zn) при стандартных условиях сочетания Сузуки (*например*, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) или комплекс $[1,1'$ -бис(дифенилфосфин)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном, и основания (*например*, карбонатного основания, такого как карбонат натрия или карбонат калия)), или стандартных условиях сочетания Стилле (*например*, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0)), или стандартных условиях сочетания Негиши (*например*, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) или $[1,1'$ -бис(дифенилфосфин)ферроцен]дихлорпалладий(II)) с получением соединения **4-12**. Наконец, с соединения **4-12** могут быть сняты защитные группы при стандартных условиях гидролиза (*например*, в присутствии воды и гидроксида натрия, если защитной группой является бензолсульфонил) с получением соединений **4-13**.

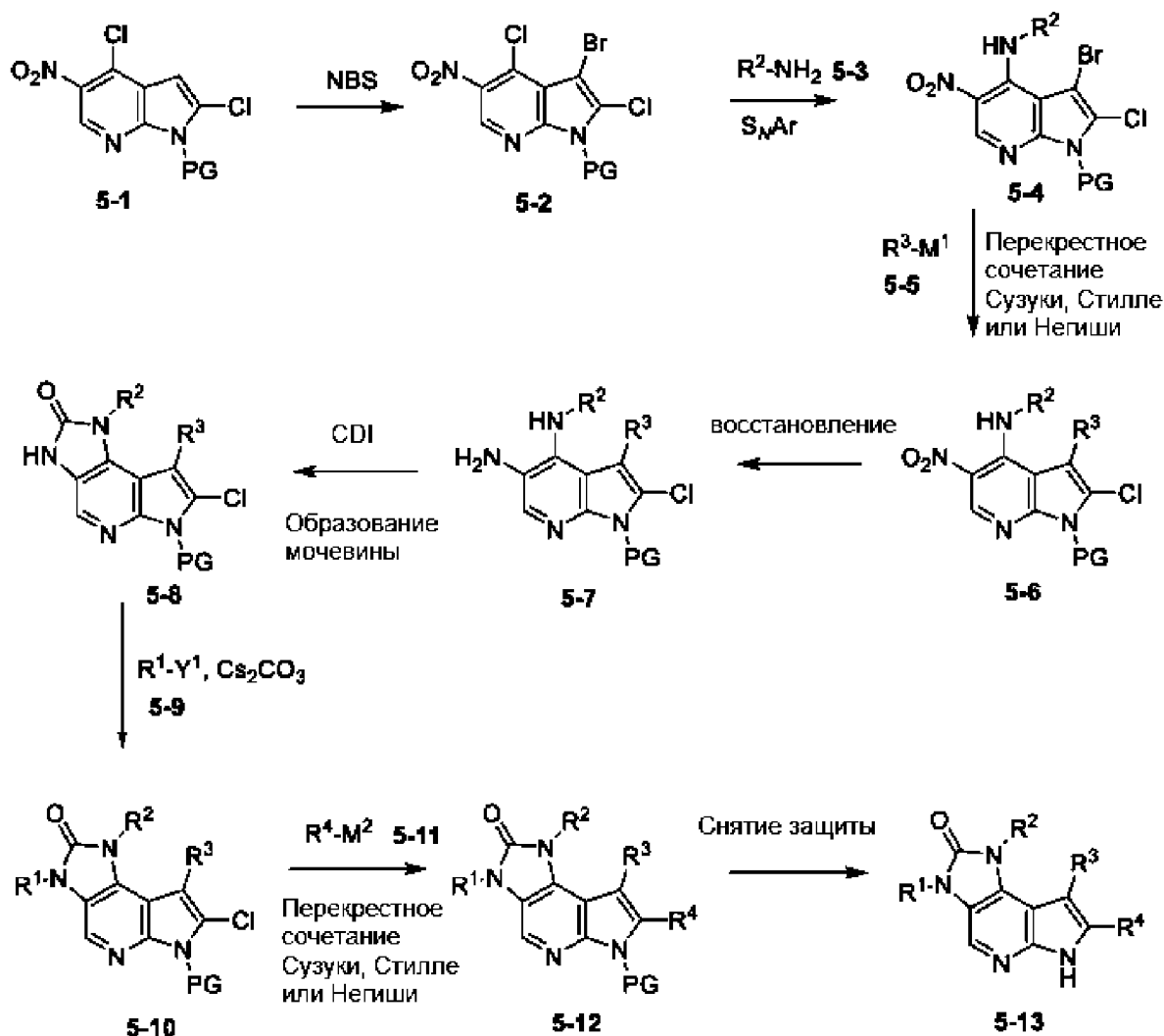
Схема 4.



Соединения формулы I также могут быть получены, например, как показано на **схеме 5** (*например*, соединения формулы **5-13** на **схеме 5**). 2,4-Дихлор-5-нитро-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин с подходящей защитной группой, такой как, но не ограничивается, триметилсилилэтоксиметил (SEM) (соединение **5-1**), может быть преобразован в дигалогенид **5-2** при стандартных условиях бромирования (*например*, в присутствии NBS). Дигалогенид **5-2** может быть преобразован в амин **5-4** при стандартных условиях $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ (*например*, в присутствии амина **5-3**). Амин **5-4** может быть соединен с замещенным металлом **5-5** (*например*, M^1 представляет собой $\text{B}(\text{OH})_2$, Bpin, BF_3K , $\text{Sn}(\text{Bu})_3$ или Zn) при стандартных условиях сочетания Сузуки (*например*, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) или комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном, и основания (*например*, карбонатного основания, такого как карбонат натрия или карбонат калия)), или стандартных условиях сочетания Стилль (*например*, в присутствии палладиевого(0)

катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0)), или стандартных условиях сочетания Негиши (например, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) или [1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]дихлорпалладий(II)) с получением соединения **5-6**. Восстановлением соединения **5-6** при стандартных условиях (например, в присутствии Fe, H₂O и NH₄Cl) получают диамин **5-7**. Диамин **5-7** может быть преобразован в циклическую мочевины **5-8** при стандартных условиях (например, в присутствии CDI). Циклическая мочевины **5-8** может быть далее замещена с получением тетразамещенной мочевины **5-10** при стандартных условиях S_N2 (например, в присутствии CsCO₃ и галогенида **5-9**, где Y¹ представляет собой галоген (например, Cl, Br или I) или псевдогалоген (например, OTf или OMs)). Хлорид **5-10** может быть соединен с замещенным металлом **5-11** (например, M² представляет собой B(OH)₂, Bpin, BF₃K, Sn(Bu)₃ или Zn) при стандартных условиях сочетания Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) или комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном, и основания (например, карбонатного основания, такого как карбонат натрия или карбонат калия)), или стандартных условиях сочетания Стилле (например, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0)), или стандартных условиях сочетания Негиши (например, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) или [1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]дихлорпалладий(II)) с получением соединения **5-12**. С соединения **5-12** могут быть сняты защитные группы при стандартных условиях (например, первоначальная обработка трифторуксусной кислотой, затем условия гидролиза с использованием воды и гидроксида натрия, если защитной группой является SEM) с получением соединений **5-13**.

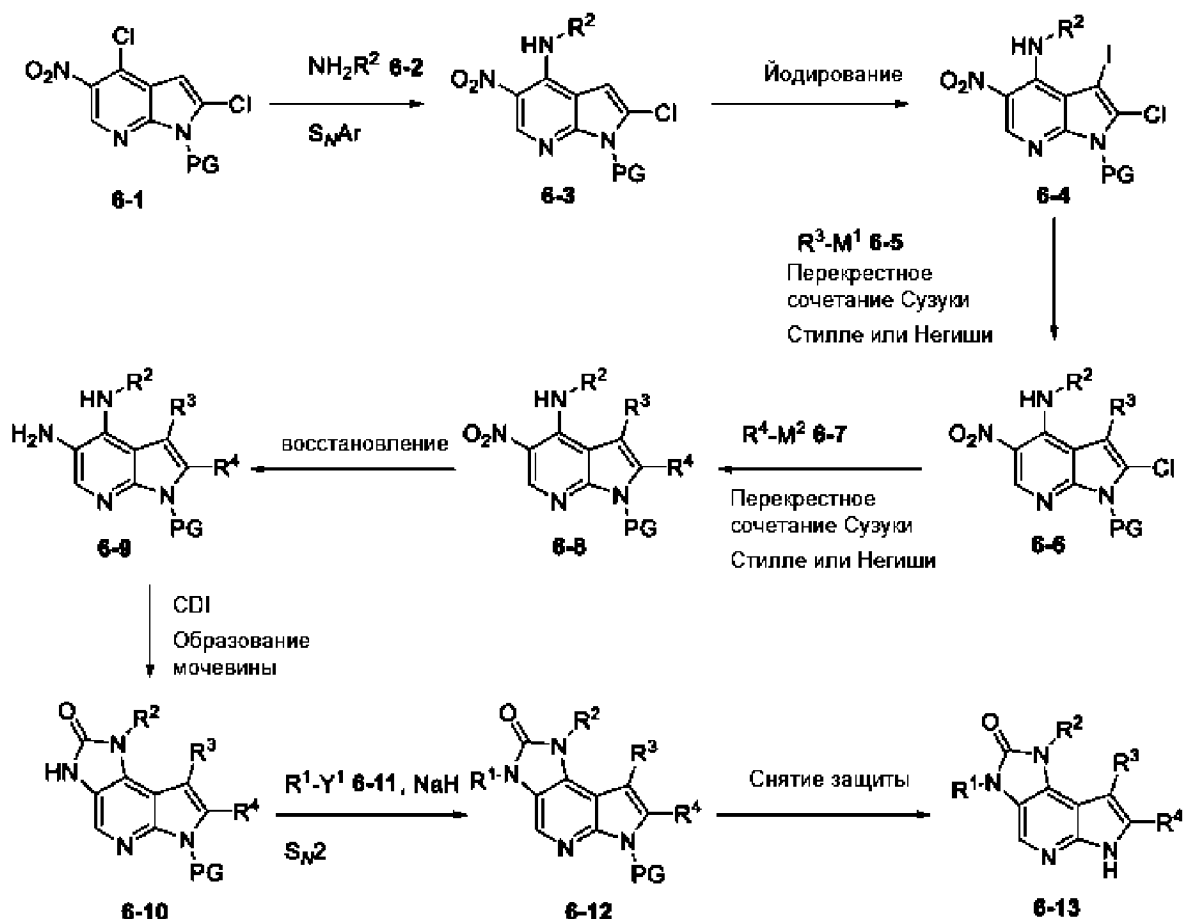
Схема 5.



Соединения формулы I также могут быть получены, например, как показано на **схеме 6** (например, соединения формулы **6-13** на **схеме 6**). Соединение **6-1** с подходящей защитной группой, такой как, но не ограничивается, 2-(триметилсилил)этоксиметил (SEM), может быть превращено в амин **6-3** при стандартных условиях S_NAr (например, в присутствии амина **6-2**). Амин **6-3** может быть преобразован в йодид **6-4** при стандартных условиях йодирования (например, в присутствии NIS). Йодид **6-4** может быть соединен с замещенным металлом **6-5** (например, M^1 представляет собой $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K , $Sn(Bu)_3$ или Zn) при стандартных условиях сочетания Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) или комплекс $[1,1'$ -бис(дифенилфосфин)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном, и основания (например, карбонатного основания, такого как карбонат натрия или карбонат калия)), или стандартных условиях сочетания Стилле (например, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)), или стандартных условиях сочетания Негishi (например, в присутствии палладиевого(0) катализатора,

такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) или [1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]дихлорпалладий(II)) с получением соединения **6-6**. Хлорид **6-6** может быть соединен с замещенным металлом **6-7** (*например*, M^2 представляет собой $B(OH)_2$, $Bpin$, BF_3K , $Sn(Bu)_3$ или Zn) при стандартных условиях сочетания Сузуки (*например*, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) или комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном, и основания (*например*, карбонатного основания, такого как карбонат натрия или карбонат калия)), или стандартных условиях сочетания Стилле (*например*, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0)), или стандартных условиях сочетания Негиши (*например*, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) или [1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]дихлорпалладий(II)) с получением соединения **6-8**. Восстановлением соединения **6-8** при стандартных условиях (*например*, с использованием газообразного водорода в присутствии Pd) получают диамин **6-9**. Диамин **6-9** может быть преобразован в циклическую мочевины **6-10** при стандартных условиях (*например*, в присутствии CDI). Циклическая мочевина **6-10** может быть далее замещена с получением тетразамещенной мочевины **6-12** при стандартных условиях (*например*, в присутствии NaH и галогенида **6-11**, где Y^1 представляет собой галоген (*например*, Cl, Br или I) или псевдогалоген (*например*, OTf или OMs)). С соединения **6-12** могут быть сняты защитные группы при стандартных условиях (*например*, для SEM, первоначальная обработка трифторуксусной кислотой, затем условия гидролиза с использованием воды и гидроксида натрия) с получением соединения **6-13**.

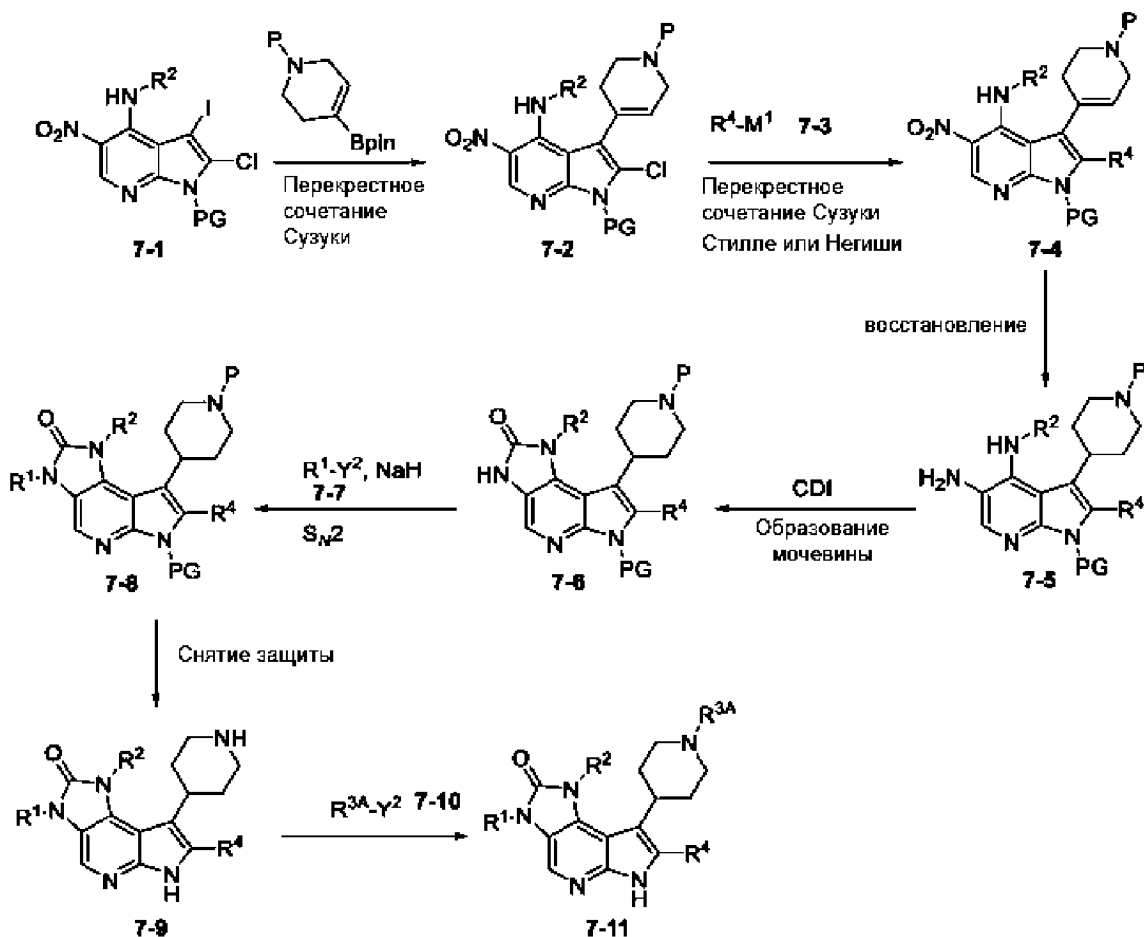
Схема 6.



Соединения формулы I также могут быть получены, например, как показано на **схеме 7** (например, соединения формулы **7-11** на **схеме 7**), если R^2 представляет собой производное пиперидина. Промежуточное соединение **7-1** (**6-4** на **схеме 6**) с подходящей защитной группой, такой как, но не ограничивается, 2-(триметилсилил)этоксиметил, может быть преобразовано в соединение **7-2** при стандартных условиях сочетания Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) или комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном, и основания (например, карбонатного основания, такого как карбонат натрия или карбонат калия)). Соединение **7-2** может быть соединено с замещенным металлом **7-3** (например, M^1 представляет собой $\text{B}(\text{OH})_2$, Bpin , BF_3K , $\text{Sn}(\text{Bu})_3$ или Zn) при стандартных условиях сочетания Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) или комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном, и основания (например, карбонатного основания, такого как карбонат натрия или карбонат калия)), или стандартных условиях сочетания Стилль (например, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0)), или стандартных условиях сочетания Негиши (например, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) или [1,1'-

бис(дифенилфосфин)ферроцен]дихлорпалладий(II)) с получением соединения **7-4**. Восстановлением олефина и нитрогруппы **7-4** при стандартных условиях (*например*, с использованием газообразного водорода в присутствии Pd) получают соединение **7-5**. Диамин **7-5** может быть преобразован в циклическую мочевины **7-6** при стандартных условиях (*например*, в присутствии CDI). Циклическая мочевина **7-6** может быть далее замещена до тетразамещенной мочевины **7-8** при стандартных условиях, таких как S_N2 (*например*, в присутствии NaN и галогенида **7-7**, где Y^2 представляет собой галоген (*например*, Cl, Br или I) или псевдогалоген (*например*, OTf или OMs)). С соединения **7-8** могут быть сняты защитные группы при стандартных условиях (*например*, для 2-(триметилсилил)этоксиметила, первоначальная обработка трифторуксусной кислотой, затем условия гидролиза с использованием воды и гидроксида натрия) с получением соединений **7-9**. В заключение, соединение **7-9** может взаимодействовать с реакционноспособными электрофилами **7-10** с получением соединений (*например*, амидов, сульфонамидов, карбаматов и т. п.) **7-11**.

Схема 7.



Реакции получения соединений, описанные в данном документе, могут быть проведены в подходящих растворителях, которые могут быть легко выбраны специалистом в области органического синтеза. Подходящие растворители могут быть практически нереакционноспособными с исходными материалами (реагентами),

промежуточными соединениями или продуктами при температурах, при которых проводятся реакции (например, при температурах, которые могут находиться в диапазоне от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя). Данная реакция может быть проведена в одном растворителе или в смеси более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии реакции квалифицированный специалист может выбрать подходящие растворители для конкретной стадии реакции.

Выражения «температура окружающей среды», или «комнатная температура», или «к. т.», как использовано в данном описании, понятны в данной области техники и обычно относятся к температуре, например, температуре реакции, которая является близкой к температуре комнаты, в которой проводят реакцию, например, температуре от приблизительно 20°C до приблизительно 30°C.

Получение описанных в данном документе соединений может включать введение и снятие защитных групп с различных химических групп. Необходимость в введении и снятии защитных групп и выбор соответствующих защитных групп может быть легко установлены специалистом данной области техники. Химия защитных групп может быть получена, например, в T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999).

Реакции можно контролировать любым подходящим способом, известным в данной области техники. Например, образование продукта можно контролировать с помощью спектроскопических средств, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (например, ^1H или ^{13}C), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (например, УФ-видимая), масс-спектрометрия или хроматографические способы, такие как жидкостная хроматография/масс-спектрометрия (ЖХМС) или тонкослойная хроматография (ТСХ). Соединения могут быть очищены специалистами в данной области различными способами, включая высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) и нормально-фазовую хроматографию на силикагеле.

Способы применения

Соединения, описанные в данном документе, могут ингибировать активность варианта V617F протеин-тирозинкиназы JAK2 (*т. е.*, «V617F» или «JAK2V617F»). Соединения, которые ингибируют V617F, будут полезны для обеспечения средств предотвращения роста или индукции апоптоза в опухолях, в частности, путем ингибирования ангиогенеза. Следовательно, ожидается, что соединения по настоящему изобретению применимы при лечении или профилактике пролиферативных нарушений, таких как виды рака. В частности, опухоли с активирующими мутантными формами рецепторных тирозинкиназ или с повышенной экспрессией рецепторных тирозинкиназ могут быть особенно чувствительны к ингибиторам.

В некоторых вариантах осуществления описание обеспечивает способ лечения связанного с V617F расстройства у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой композиции.

Миелопролиферативные заболевания (MPD) представляют собой заболевания мультипотентных гемопоэтических стволовых клеток, характеризующиеся избыточным производством различных клеток крови. MPN включает истинную полицитемию (PV), эссенциальную тромбоцитемию (ЕТ) и идиопатический миелофиброз (IMF). Мутация JAK2 V617F отмечается приблизительно у 95% пациентов с PV, у от 35% до 70% пациентов с ЕТ и у 50% пациентов с IMF. Кроме того, мутации экзона 12 JAK2 обнаружены у некоторых V617F-негативных пациентов с PV (Ma et al., J. Mol. Diagn., 11: 49-53, 2009). В некоторых вариантах осуществления соединения по данному описанию могут быть применимы при лечении миелопролиферативных заболеваний (*например*, миелопролиферативных новообразований) у пациента, нуждающегося в лечении, таких как истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, миелофиброз с миелоидной метаплазией (МММ), первичный миелофиброз (PMF), хронический миелогенный лейкоз (СМЛ), хронический миеломоноцитарный лейкоз (СММЛ), гиперэозинофильный синдром (HES), системный мастоцитоз (SMCD) и т. п.

В некоторых вариантах осуществления миелопролиферативное расстройство представляет собой миелопролиферативное новообразование.

В некоторых вариантах осуществления миелопролиферативное расстройство представляет собой миелофиброз (*например*, первичный миелофиброз (PMF) или миелофиброз после истинной постполицитемии/эссенциальной тромбоцитемии (Post-PV/ET MF)).

В некоторых вариантах осуществления миелопролиферативное расстройство представляет собой первичный миелофиброз (PMF).

В некоторых вариантах осуществления миелопролиферативное расстройство представляет собой миелофиброз после эссенциальной тромбоцитемии (Post-ET MF).

В некоторых вариантах осуществления миелопролиферативное расстройство представляет собой миелофиброз после истинной постполицитемии (Post-PV MF).

В некоторых вариантах осуществления миелопролиферативное расстройство выбрано из первичного миелофиброза (PMF), истинной полицитемии (PV) и эссенциальной тромбоцитемии (ЕТ).

В некоторых вариантах осуществления миелопролиферативное новообразование представляет собой первичный миелофиброз (PMF).

В некоторых вариантах осуществления миелопролиферативное новообразование представляет собой истинную полицитемию (PV).

В некоторых вариантах осуществления миелопролиферативное новообразование представляет собой эссенциальную тромбоцитемию (ЕТ).

Миелопролиферативные заболевания включают нарушения типа клеток костного мозга или лимфатических узлов, таких как лейкоциты. Миелопролиферативное заболевание может проявляться аномальным делением клеток, приводящим к аномальному уровню определенной гематологической популяции клеток. Аномальное деление клеток, лежащее в основе пролиферативного гематологического расстройства,

обычно присуще клеткам и не является нормальной физиологической реакцией на инфекцию или воспаление. Лейкоз является типом миелопролиферативного заболевания. Примеры миелопролиферативных заболеваний включают, но не ограничиваются ими, острый миелоидный лейкоз (AML), острый лимфобластный лейкоз (ALL), хронический лимфолейкоз (CLL), миелодиспластический синдром (MDS), хронический миелоидный лейкоз (CML), волосатоклеточный лейкоз, лейкемические проявления лимфом, множественную миелому, истинную полицитемию (PV), эссенциальную тромбоцитемию (ET), идиопатический миелофиброз (IMF), гиперэозинофильный синдром (HES), хронический нейтрофильный лейкоз (CNL), миелофиброза с миелоидной метаплазией (MMM), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, хронический базофильный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз, системный мастоцитоз (SM) и неклассифицируемые миелопролиферативные заболевания (UMPD или MPD-NC). Лимфома представляет собой тип пролиферативного заболевания, которое в основном поражает лимфоидные органы, такие как лимфатические узлы, печень и селезенка. Примеры пролиферативных лимфоидных нарушений включают лимфоцитарную лимфому (также называемую хронический лимфоцитарный лейкоз), фолликулярную лимфому, крупноклеточную лимфому, лимфому Беркитта, лимфому маргинальной зоны, лимфобластную лимфому (также называемую острая лимфобластная лимфома).

Например, соединения по настоящему изобретению применимы при лечении рака. Примеры видов рака включают рак мочевого пузыря (например, уротелиальная карцинома, плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома), рак молочной железы (например, гормонозависимый R, трижды негативный), рак шейки матки, рак толстой и прямой кишки, рак тонкой кишки, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак заднего прохода, рак эндометрия, рак желудка (например, желудочно-кишечные стромальные опухоли), рак головы и шеи (например, виды рака гортани, гипофаринкса, носоглотки, ротоглотки, губ и ротовой полости, плоскоклеточные виды рака головы и шеи), рак почек (например, почечно-клеточная карцинома, уротелиальная карцинома, саркома, опухоль Вильмса), рак печени (например, гепатоцеллюлярная карцинома, холангиогенная карцинома (например, внутripеченочная, внутripротоковая или перихиларная, дистальная внепеченочная), ангиосаркома печени, гепатобластома), рак легких (например, аденокарцинома, мелкоклеточный рак легкого и немелкоклеточные карциномы легкого, мелкоклеточная и немелкоклеточная карцинома, бронхиальная карцинома, бронхиальная аденома, плевропульмональная бластома), рак яичников, рак простаты, рак яичек, рак матки, рак вульвы, рак пищевода, рак желчного пузыря, рак поджелудочной железы (например, экзокринная карцинома поджелудочной железы), рак желудка, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, нейроэндокринный рак (например, феохромоцитома, рак из клеток Меркеля, нейроэндокринная карцинома), рак кожи (например, плоскоклеточная карцинома, саркома Капоши, рак кожи из клеток Меркеля) и рак мозга (например, астроцитома, медуллобластома, эпендимомы, нейроэктодермальные

опухоли, опухоли шишковидной железы).

Дополнительные примеры видов рака включают гемопоэтические злокачественные новообразования, такие как лейкоз или лимфома, множественная миелома, хроническая лимфоцитарная лимфома, Т-клеточный лейкоз взрослых, острый миелоидный лейкоз (AML), В-клеточная лимфома, Т-клеточная лимфома кожи, острый миелогенный лейкоз, лимфома Ходжкина или неходжкинская лимфома, миелопролиферативные новообразования (*например*, 8p11 миелопролиферативный синдром, истинная полицитемия (PV), эссенциальная тромбоцитемия (ET) и первичный миелофиброз (PMF)), миелодиспластический синдром, хронический эозинофильный лейкоз, макроглобулинемия Вальденстрема, волосатоклеточная лимфома, хроническая миелогенная лимфома, острая лимфобластная лимфома, лимфомы, связанные со СПИДом, и лимфома Беркитта.

В определенных вариантах осуществления в настоящем документе представлен способ лечения рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по данному раскрытию. В определенных вариантах осуществления рак выбран из Т-лимфобластной лимфомы, глиобластомы, меланомы, рабдомиосаркомы, лимфосаркомы и остеосаркомы.

Другие виды рака, поддающиеся лечению соединениями по данному раскрытию, включают опухоли глаза, глиобластому, меланому, лейомиосаркому и уротелиальную карциному (*например*, мочеочника, уретры, мочевого пузыря, мочеиспускательного канала).

Соединения по данному раскрытию также могут быть применимы для ингибирования метастазирования опухоли.

В некоторых вариантах осуществления соединения по данному раскрытию, как описано в данном документе, могут быть использованы для лечения болезни Альцгеймера, ВИЧ или туберкулеза.

В некоторых вариантах осуществления соединения по данному раскрытию могут быть применимы при лечении миелодиспластического синдрома (MDS) у пациента, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления указанный пациент с миелодиспластическим синдромом (MDS) является зависимым от переливания эритроцитов.

Как используется в настоящем документе, миелодиспластические синдромы предназначены для охвата гетерогенных и клональных нарушений кроветворения, которые характеризуются неэффективным кроветворением на одной или более основных линиях миелоидных клеток. Миелодиспластические синдромы связаны с недостаточностью костного мозга, цитопенией периферической крови и склонностью к прогрессированию в острый миелоидный лейкоз (AML). Более того, клональные цитогенетические аномалии могут быть обнаружены приблизительно в 50% случаев MDS. В 1997 Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) совместно с Обществом гематопатологии (SH) и Европейской ассоциацией гематопатологии (ЕАНР) предложили новые классификации

гемопоэтических новообразований (Harris, et al., *J Clin Oncol* 1999;17:3835-3849; Vardiman, et al., *Blood* 2002;100:2292-2302). Для MDS ВОЗ использовала не только морфологические критерии франко-американско-британской классификации (FAB), но и включила имеющиеся генетические, биологические и клинические характеристики для определения подгрупп MDS (Bennett, et al., *Br. J. Haematol.* 1982;51:189-199). В 2008 классификация ВОЗ для MDS (таблица 1) была уточнена, чтобы обеспечить точную и прогностически значимую подклассификацию однолинейной дисплазии с учетом новой клинической и научной информации (Vardiman, et al., *Blood* 2009;114:937-951; Swerdlow, et al., WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th Edition. Lyon France: IARC Press; 2008:88-103; Bunnig and Germing, «Myelodysplastic syndromes/neoplasms» in Chapter 5, Swerdlow, et al, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. (ed. 4th edition): Lyon, France: IARC Press;2008:88-103).

Таблица 1. 2008 Классификация ВОЗ для миелодиспластического синдрома De Novo

Подтип	Кровь	Костный мозг
Рефрактерная цитопения с однолинейной дисплазией (RCUD)	Одно- или бицитопения	Дисплазия в $\geq 10\%$ 1 клеточной линии, $< 5\%$ бластов
Рефрактерная анемия с кольцевидными сидеробластами (RARS)	Анемия, без бластов	$\geq 15\%$ предшественников эритроидов с кольцевидными сидеробластами, только эритроидная дисплазия, $< 5\%$ бластов
Рефрактерная цитопения с мультилинейной дисплазией	Цитопения(и), $< 1 \times 10^9/\text{л}$ моноциты	Дисплазия в $\geq 10\%$ клеток в ≥ 2 линий кроветворения, $\pm 15\%$ кольцевидных сидеробластов, $< 5\%$ бластов
Рефрактерная анемия с избытком бластов-1 (RAEB-1)	Цитопения(и), $\leq$ от 2% до 4% бластов, $< 1 \times 10^9/\text{л}$ моноциты	Однолинейная или мультилинейная дисплазия, отсутствие телец Ауэра, от 5% до 9% бластов
Рефрактерная анемия с избытком бластов-2 (RAEB-2)	Цитопения(и), $\leq$ от 5% до 19% бластов, $< 1 \times 10^9/\text{л}$ моноциты	Однолинейная или мультилинейная дисплазия, $\pm$ тельца Ауэра, от 10% до 19% бластов

Миелодиспластический синдром, неклассифицируемый (MDS-U)	Цитопении	Однолинейная дисплазия или без нее, но характерная цитогенетика MDS, < 5% бластов
MDS, связанный с выделенной del(5q)	Анемия, тромбоциты в норме или повышены	Однолинейный эритроид. Выделенный del(5q), < 5% бластов

В некоторых вариантах осуществления миелодиспластический синдром представляет собой рефракторную цитопению с однолинейной дисплазией (RCUD).

В некоторых вариантах осуществления миелодиспластический синдром представляет собой рефрактерную анемию с кольцевидными сидеробластами (RARS).

В некоторых вариантах осуществления миелодиспластический синдром представляет собой рефрактерную анемию с кольцевыми сидеробластами, ассоциированную с тромбоцитозом (RARS-T).

В некоторых вариантах осуществления миелодиспластический синдром представляет собой рефракторную цитопению с мультилинейной дисплазией.

В некоторых вариантах осуществления миелодиспластический синдром представляет собой рефрактерную анемию с избытком бластов-1 (RAEB-1).

В некоторых вариантах осуществления миелодиспластический синдром представляет собой рефрактерную анемию с избытком бластов-2 (RAEB-2).

В некоторых вариантах осуществления миелодиспластический синдром представляет собой миелодиспластический синдром, неклассифицируемый (MDS-U).

В некоторых вариантах осуществления миелодиспластический синдром представляет собой миелодиспластический синдром, ассоциированный с выделенным del(5q).

В некоторых вариантах осуществления миелодиспластический синдром рефрактерен к эритропоэз-стимулирующим агентами.

В некоторых вариантах осуществления соединения по данному раскрытию могут быть применимы при лечении миелопролиферативного расстройства/миелодиспластического перекрывающегося синдрома (MPD/MDS перекрывающегося синдрома).

В некоторых вариантах осуществления соединения по данному раскрытию могут быть применимы при лечении лейкоза.

В некоторых вариантах осуществления соединения по данному раскрытию могут быть применимы при лечении острого миелоидного лейкоза (AML).

В дополнение к онкогенным новообразованиям, соединения по данному раскрытию могут быть применимы при лечении нарушений скелета и хондроцитов, включая, но не ограничиваясь ими, ахондроплазию, гипохондроплазию, карликовость,

танатофорную дисплазию (TD) (клинические формы TD I и TD II), синдром Аперта, синдром Крузона, синдром Джексона-Вейсса, синдром кутисовой извилины Бира-Стивенсона, синдром Пфайффера и синдром краниосиностоза.

Соединения, представленные в данном документе, могут быть дополнительно применимы при лечении фиброзных заболеваний, например, если симптом заболевания или расстройство характеризуется фиброзом. Пример фиброзных заболеваний включают цирроз печени, гломерулонефрит, фиброз легких, системный фиброз, ревматоидный артрит и заживление ран.

В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в данном документе, могут быть использованы при лечении гипофосфатемического расстройства, такого как, например, связанный с X-хромосомой гипофосфатемический рахит, аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит и аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит или вызванная опухолью остеромаляция.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ увеличения выживаемости или выживаемости без прогрессирования у пациента, включающий введение пациенту соединения, представленного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления у пациента есть рак. В некоторых вариантах осуществления у пациента есть заболевание или расстройство, описанное в данном документе. Как используется в данном документе, выживаемость без прогрессирования относится к продолжительности времени во время и после лечения солидной опухоли, в течение которого пациент живет с заболеванием, но оно не ухудшается. Выживаемость без прогрессирования может означать продолжительность времени с момента первого введения соединения до наступления смерти или прогрессирования заболевания. Прогрессирование заболевания может быть определено по RECIST v. 1.1 (Критерии оценки ответа при солидных опухолях) на основании оценки независимого централизованного радиологического надзорного комитета. В некоторых вариантах осуществления введение соединения приводит к выживаемости без прогрессирования, которая составляет более приблизительно 1 месяца, приблизительно 2 месяцев, приблизительно 3 месяцев, приблизительно 4 месяцев, приблизительно 5 месяцев, приблизительно 6 месяцев, приблизительно 8 месяцев, приблизительно 9 месяцев, приблизительно 12 месяцев, приблизительно 16 месяцев или приблизительно 24 месяцев. В некоторых вариантах осуществления введение соединения приводит к выживаемости без прогрессирования, которая составляет по меньшей мере приблизительно 1 месяц, приблизительно 2 месяца, приблизительно 3 месяца, приблизительно 4 месяца, приблизительно 5 месяцев, приблизительно 6 месяцев, приблизительно 8 месяцев, приблизительно 9 месяцев или приблизительно 12 месяцев; и менее чем приблизительно 24 месяца, приблизительно 16 месяцев, приблизительно 12 месяцев, приблизительно 9 месяцев, приблизительно 8 месяцев, приблизительно 6 месяцев, приблизительно 5 месяцев, приблизительно 4 месяца, приблизительно 3 месяца или приблизительно 2 месяца. В некоторых вариантах осуществления введение соединения приводит к

возрастанию выживаемости без прогрессирования, которая составляет по меньшей мере приблизительно 1 месяц, приблизительно 2 месяца, приблизительно 3 месяца, приблизительно 4 месяца, приблизительно 5 месяцев, приблизительно 6 месяцев, приблизительно 8 месяцев, приблизительно 9 месяцев или приблизительно 12 месяцев; и менее чем приблизительно 24 месяца, приблизительно 16 месяцев, приблизительно 12 месяцев, приблизительно 9 месяцев, приблизительно 8 месяцев, приблизительно 6 месяцев, приблизительно 5 месяцев, приблизительно 4 месяца, приблизительно 3 месяца или приблизительно 2 месяца.

В настоящем изобретении также представлено соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в любом из способов, описанных в данном документе.

В настоящем изобретении также представлено применение соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного препарата для применения в любом из способов, описанных в данном документе.

В контексте данного документа термин «клетка» предназначен для обозначения клетки, которая находится *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления клетка *ex vivo* может быть частью образца ткани, вырезанного из организма, такого как млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления клетка *in vitro* может представлять собой клетку в клеточной культуре. В некоторых вариантах осуществления клетка *in vivo* представляет собой клетку, живущую в организме, таком как млекопитающее.

Как использовано в данном описании, термин «приведение в контакт» относится к объединению указанных фрагментов в *in vitro* системе или в *in vivo* системе. Например, «приведение в контакт» варианта V617F с соединением, описанным в данном документе, включает введение соединения, описанного в данном документе, индивидууму или пациенту, такому как человек, с вариантом V617F, а также, например, введение соединения, описанного в данном документе, в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий вариант V617F.

В контексте данного документа термины «индивидуум» или «пациент», используемые как синонимы, относятся к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупного рогатого скота, овец, лошадей, или приматам и наиболее предпочтительно к людям.

Используемая в настоящем документе фраза «терапевтически эффективное количество» относится к количеству активного соединения или фармацевтического агента, такому как количество любой из твердых форм или их солей, как раскрыто в данном документе, которое вызывает биологический или лекарственный ответ, который требуется в ткани, системе, животном, индивидууме или человеке, что является необходимым для исследователя, ветеринара, семейного врача или другого лечащего

врача. Соответствующее «эффективное» количество в каждом отдельном случае может быть определено с помощью методов, известных специалисту в данной области техники.

Фраза «фармацевтически приемлемый» контексте данного документа относится к таким соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые в рамках рационального медицинского решения, являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции, иммуногенности или другой проблемы или осложнения, соразмерно разумному соотношению пользы/риска.

Используемая в данном документе фраза «фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество» относится к фармацевтически приемлемому материалу, композиции или носителю, такому как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, растворитель или инкапсулирующий материал. Вспомогательные вещества или носители, как правило, безопасны, не токсичны и не являются ни биологически, ни иным образом нежелательными, и включают вспомогательные вещества или носители, которые приемлемы для применения в ветеринарии, а также для фармацевтического применения у людей. В одном варианте осуществления каждый компонент является «фармацевтически приемлемым», как определено в данном документе. См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Pa., 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, Fla., 2009.

В контексте данного документа термин «лечащий» или «лечение» относится к ингибированию заболевания; например, ингибированию заболевания, состояния или расстройства у субъекта, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (*т. е.*, прекращение дальнейшего развития патологии и/или симптоматики); или облегчению заболевания; например, облегчению заболевания, состояния или расстройства у субъекта, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (*т. е.*, обращение патологии и/или симптоматики), такого как уменьшение тяжести заболевания.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению пригодны для предотвращения или снижения риска развития любого из заболеваний, упомянутых в данном документе; *например*, предотвращения или снижения риска развития заболевания, состояния или расстройства у субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию, состоянию или расстройству, но еще не испытывает или не демонстрирует патологию или симптоматику заболевания.

Следует понимать, что некоторые признаки данного изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть представлены в комбинации в виде одного варианта осуществления (в то время как

варианты осуществления предназначены для объединения, как если бы они были записаны в многократно зависимой форме). Напротив, различные признаки данного изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть предоставлены отдельно или в любой подходящей подкомбинации.

Комбинированные терапии

Один или более дополнительных фармацевтических агентов или способов лечения, таких как, например, противовирусные агенты, химиотерапевтические средства или другие противораковые агенты, иммуноусилители, иммунодепрессанты, лучевая терапия, противоопухолевые и противовирусные вакцины, цитокиновая терапия (*например*, IL2, GM-CSF *и т. п.*) и/или ингибиторы тирозинкиназы, могут быть использованы в комбинации с соединениями, описанными в данном документе, для лечения или профилактики связанных с V617F заболеваний, нарушений или состояний, или заболеваний или состояний, как описано в данном документе. Агенты можно комбинировать с настоящими соединениями в однократной лекарственной форме, или агенты можно вводить одновременно или последовательно в виде отдельных лекарственных форм.

Соединения, описанные в данном документе, могут быть использованы в комбинации с одним или более другими ингибиторами киназ для лечения заболеваний, таких как рак, на которые влияют множественные сигнальные пути. Например, комбинация может включать один или более ингибиторов следующих киназ для лечения рака: Akt1, Akt2, Akt3, TGF- β R, Pim, PKA, PKG, PKC, CaM-киназа, фосфорилкиназа, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF α R, PDGF β R, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK и B-Raf. Кроме того, твердые формы ингибитора, как описано в данном документе, можно комбинировать с ингибиторами киназ, связанных с сигнальным путем PI3K/Akt/mTOR, таких как киназы PI3K, Akt (включая Akt1, Akt2 и Akt3) и mTOR.

В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе соединения могут быть использованы в комбинации с одним или более ингибиторами фермента или рецепторов белков, таких как HPK1, SBLB, TUT4, A2A/A2B, CD19, CD47, CDK2, STING, ALK2, LIN28, ADAR1, MAT2a, RIOK1, HDAC8, WDR5, SMARCA2 и DCLK1, для лечения заболеваний и расстройств. Примеры заболеваний и расстройств включают рак, инфекцию, воспаление и нейродегенеративные расстройства.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, могут быть использованы в комбинации с терапевтическим агентом, нацеленным на эпигенетический регулятор. Примеры эпигенетических регуляторов включают ингибиторы бромодомена, гистон-лизин-метилтрансферазы, гистон-аргинин-метилтрансферазы, гистондеметидазы, гистондеацетилазы, гистонацетилазы и ДНК-метилтрансферазы. Ингибиторы гистондеацетилазы включают, *например*, вориностат.

Для лечения рака и других пролиферативных заболеваний соединения, описанные

в данном документе, могут быть использованы в комбинации с таргетными терапиями, включая ингибиторы киназы JAK (руксолитиниб, дополнительные JAK1/2 и JAK1-селективные, барицитиниб или итацитиниб), ингибиторы киназы Pim (например, LGH447, INCB053914 и SGI-1776), ингибиторы киназы PI3, включая PI3K-дельта селективные, и ингибиторы PI3K широкого спектра (например, INCB50465 и INCB50797), ингибиторы PI3K-гамма, такие как селективные ингибиторы PI3K-гамма, ингибиторы MEK, ингибиторы CSF1R (например, PLX3397 и LY3022855), ингибиторы рецептора тирозинкиназы TAM (Tyro-3, Axl и Mer; например, INCB81776), ингибиторы ангиогенеза, ингибиторы рецептора интерлейкина, ингибиторы циклин-зависимых киназ, ингибиторы BRAF, ингибиторы mTOR, ингибиторы протеасомы (бортезомиб, карфилзомиб), ингибиторы HDAC (панобиностат, вориностат), ингибиторы ДНК-метилтрансферазы, дексаметазон, ингибиторы бромо- и экстратерминальных представителей семейства (например, ингибиторы бромодомена или ингибиторы BET, такие как OTX015, CPI-0610, INCB54329 или INCB57643), ингибиторы LSD1 (например, GSK2979552, INCB59872 и INCB60003), ингибиторы аргиназы (например, INCB1158), ингибиторы индоламин-2,3-диоксигеназы (например, эпакадостат, NLG919 или BMS-986205), ингибиторы PARP (например, олапариб или рукапариб) и ингибиторы BTK, такие как ибрутиниб.

Для лечения рака и других пролиферативных заболеваний соединения, описанные в данном документе, могут быть использованы в комбинации с химиотерапевтическими агентами, агонистами или антагонистами ядерных рецепторов или другими антипролиферативными агентами. Соединения, описанные в данном документе, также могут быть использованы в комбинации с медицинской терапией, такой как хирургия или лучевая терапия, *например*, гамма-облучение, лучевая терапия нейтронным пучком, лучевая терапия электронным пучком, протонная терапия, брахитерапия и системные радиоактивные изотопы.

Примеры подходящих химиотерапевтических средств включают любое из следующих: абареликс, абиратерон, афатиниб, афлиберцепт, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, альтретамин, амидокс, амсакрин, анастрозол, афидиколон, триоксид мышьяка, аспарагиназу, акситиниб, азацитидин, бевацизумаб, бексаротен, барицитиниб, бендамустин, бикалутамид, блеомицин, бортезомби, бортезомиб, бриваниб, бупарлисиб, бусульфан для внутривенного введения, бусульфан для перорального введения, калустерон, камптосар, капецитабин, карбоплатин, кармустин, цедираниб, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клофарабин, кризотиниб, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дакомитиниб, дактиномицин, далтепарин натрия, дазатиниб, дактиномицин, даунорубин, децитабин, дегареликс, денилейкин, денилейкин дифтитокс, дезоксикоформицин, дексразоксан, дидокс, доцетаксел, доксорубин, дролоксафин, дромостанолон пропионат, экулизумаб, энзалутамид, эпидофиллотоксин, эпирубинин, эпотилоны, эрлотиниб, эстрамустин, этопозид фосфат, этопозид, экземестан, фентанилцитрат, филграстим, флоксуридин, флударабин, фторурацил, флутамид, фулвестрант, gefitinib, гемцитабин, гемтузумаб, озогаминин.

гозерелина ацетат, гистрелина ацетат, ибритумомаба тиуксетан, идарубицин, идеализиб, ифосфамид, иматиниба мезилат, интерферон альфа 2а, иринотекан, лапатиниба дитозилат, леналидомид, летрозол, лейковорин, леупролида ацетат, левамизол, лонафарниб, ломустин, мехлорэтамин, мегестрола ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, митрамицин, митомицин С, митотан, митоксантрон, нандролона фенпропионат, навельбен, нецитумумаб, неларабин, нератиниб, нилотиниб, нилутамид, нирапариб, нофетумумаб, осерелин, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, панитумумаб, панобиностат, пазопаниб, пегаспаргазу, пегфилграстим, пеметрексед динарий, пентостатин, пиларалисиб, пипоброман, пликамицин, понатиниб, порфимер, преднизон, прокарбазин, хинакрин, ранибизумаб, расбуриказу, регорафениб, релоксафин, ревлимид, ритуксимаб, рукапариб, руксолитиниб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сунитиниба малеат, тамоксифен, тегафур, темозоломид, тенипозид, тестолактон, тезацитабин, талидомид, тиогуанин, тиотепа, типифарниб, топотекан, торемифен, тозитумумаб, трастузумаб, третиноин, триапин, тримидокс, трипторелин, урациловый иприт, валрубицин, вандетаниб, винбластин, винкристин, виндезин, винорелбин, вориностат, велипариб, талазопариб и золедронат.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, могут быть использованы в комбинации с ингибиторами иммунных контрольных точек. Примеры ингибиторов контрольных точек иммунного ответа включают ингибиторы против молекул контрольных точек иммунного ответа, таких как CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K дельта, PI3K гамма, TAM, аргиназа, CD137 (также известный как 4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3 (например, INCAGN2385), TIM3 (например, INCB2390), VISTA, PD-1, PD-L1 и PD-L2. В некоторых вариантах осуществления молекула иммунной контрольной точки представляет собой молекулу, стимулирующую контрольную точку, выбранную из CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40 (например, INCAGN1949), GITR (например, INCAGN1876) и CD137. В некоторых вариантах осуществления молекула контрольной точки иммунного ответа представляет собой ингибирующую молекулу контрольной точки иммунного ответа, выбранную из A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3 и VISTA. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, можно применять в комбинации с одним или более агентами, выбранными из ингибиторов KIR, ингибиторов TIGIT, ингибиторов LAIR1, ингибиторов CD160, ингибиторов 2B4 и ингибиторов TGFR бета.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой низкомолекулярный ингибитор PD-L1. В некоторых вариантах осуществления низкомолекулярные ингибитор PD-L1 характеризуется IC₅₀ менее чем 1 мкМ, менее чем 100 нМ, менее чем 10 нМ или менее чем 1 нМ в анализе PD-L1, описанном в публикациях патентов США №№ US 20170107216, US 20170145025, US 20170174671, US 20170174679, US 20170320875, US 20170342060, US 20170362253 и US 20180016260, полное раскрытие каждой из которых

включено в данное описание посредством ссылки в полном объеме для всех целей.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы контрольной точки иммунного ответа представляет собой ингибитор PD-1, например, моноклональное антитело к PD-1. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-1 представляет собой ретифанлимаб (также известный как MGA012), ниволумаб, пембролизумаб (также известный как MK-3475), пидилизумаб, SHR-1210, PDR001, ипилимумаб или AMP-224. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб или пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD1 представляет собой пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD1 представляет собой ниволумаб. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-1 представляет собой ретифанлимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD1 представляет собой SHR-1210. Другое(ие) противораковое(ые) средство(а) включает(ют) терапевтические антитела, такие как 4-1BB (например, урелумаб, утомилумаб).

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему описанию можно использовать в комбинации с INCB086550.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1, например, моноклональное антитело к PD-L1. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-L1 представляет собой BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (также известный как RG7446) или MSB0010718C. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-L1 представляет собой MPDL3280A или MEDI4736.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4, например, антитело к CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб, тремелиумаб, AGEN1884 или CP-675,206.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор LAG3, например, антитело к LAG3. В некоторых вариантах осуществления антитело к LAG3 представляет собой BMS-986016, LAG525 или INCAGN2385.

В некоторых вариантах осуществления молекула ингибитора иммунной контрольной точки является ингибитором TIM3, например, антитело к TIM3. В некоторых вариантах осуществления антитело к TIM3 представляет собой INCAGN2390, MBG453 или TSR-022.

В некоторых вариантах осуществления молекула ингибитора иммунной контрольной точки является ингибитором GITR, например, антитело к GITR. В некоторых вариантах осуществления антитело к GITR представляет собой TRX518, MK-4166, INCAGN1876, MK-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323 или MEDI1873.

В некоторых вариантах осуществления молекула ингибитора иммунной контрольной точки является агонистом OX40, например, агонистом антитела OX40 или

слитого белка OX40L. В некоторых вариантах осуществления антителом к OX40 является MEDI0562, MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998 или BMS-986178. В некоторых вариантах осуществления слитый белок OX40L представляет собой MEDI6383.

В некоторых вариантах молекула ингибитора иммунной контрольной точки является ингибитором CD20, например, антитело к CD20. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD20 представляет собой обинутузумаб или ритуксимаб.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с биспецифическими антителами. В некоторых вариантах осуществления один из доменов биспецифического антитела нацелен на рецептор PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 или TGF β .

В некоторых вариантах осуществления соединения согласно настоящему описанию можно использовать в комбинации с одним или более ингибиторами метаболических ферментов. В некоторых вариантах осуществления ингибитор метаболического фермента представляет собой ингибитор IDO1, TDO или аргиназы. Примеры ингибиторов IDO1 включают эпакдостат, NLG919, BMS-986205, PF-06840003, IOM2983, RG-70099 и LY338196.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, могут быть использованы в комбинации с одним или более агентами для лечения заболеваний, таких как рак. В некоторых вариантах осуществления агент представляет собой алкилирующий агент, ингибитор протеасом, кортикостероид или иммуномодулирующий агент. Примеры алкилирующего агента включают циклофосфамид (CY), мелфалан (MEL) и бендамустин. В некоторых вариантах осуществления ингибитор протеасом представляет собой карфилзомиб. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид представляет собой дексаметазон (DEX). В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующий агент представляет собой леналидомид (LEN) или помалидомид (POM).

Подходящие противовирусные агенты, предназначенные для использования в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, могут включать нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибиторы протеаз и другие противовирусные лекарственные средства.

Примеры подходящих НИОТ включают зидовудин (AZT); диданозин (ddl); зальцитабин (ddC); ставудин (d4T); ламивудин (3TC); абакавир (1592U89); адефовир дипивоксил [бис(POM)-PMEA]; лобукавир (BMS-180194); BSH-10652; эмитрицитабин [(-)-FTC]; бета-L-FD4 (также называемый бета-L-D4C и называемый бета-L-2',3'-дikleокси-5-фторцитиден); DAPD, ((-)-бета-D-2,6,-диаминопуриндиоксолан); и лоденозин (FddA). Типичные подходящие ННИОТ включают невирапин (BI-RG-587); делавирадин (BNAF, U-90152); эфавиренц (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(этоксиметил)-5-(1-метилэтил)-6-(фенилметил)-(2,4(1H,3H)-пиримидиндион); и (+)-каланолид А (NSC-675451) и В. Типичные подходящие ингибиторы протеаз включают саквинавир (Ro 31-

8959); ритонавир (ABT-538); индинавир (МК-639); нелфинавир (AG-1343); ампренавир (141W94); лазинавир (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378; и AG-1 549. Другие противовирусные агенты включают гидроксимочевину, рибавирин, IL-2, IL-12, пентафузид и проект № 11607 компании Yisum.

Подходящие агенты для применения в комбинации с соединениями, описанными в данном документе, для лечения рака включают в себя химиотерапевтические агенты, таргетные терапии рака, иммунотерапии или лучевую терапию. Соединения, описанные в данном документе, могут быть эффективными в комбинации с антигормональными агентами для лечения рака молочной железы и других опухолей. Подходящими примерами являются противозастрогенные агенты, включающие, но не ограничиваются ими, тамоксифен и торемифен, ингибиторы ароматазы, включающие, но не ограничиваются ими, летрозол, анастрозол и экземестан, аденокортикостероиды (например, преднизон), прогестины (например, мегестрола ацетат) и антагонисты рецептора эстрогена (например, фулвестрант). Подходящие антигормональные агенты, применяемые для лечения рака предстательной железы и других видов рака, также могут быть скомбинированы с соединениями, описанными в данном документе. Они включают в себя антиандрогены, включая, но не ограничиваются ими, флутамид, бикалутамид и нилутамид, аналоги рилизинг-фактор лютеинизирующего гормона (LHRH), включая лейпролид, гозерелин, трипторелин и гистрелин, антагонисты LHRH (например, дегареликс), блокаторы андрогеновых рецепторов (например, энзалутамид) и агенты, которые ингибируют выработку андрогенов (например, абиратерон).

Соединения, описанные в данном документе, могут быть объединены с другими агентами против киназ мембранных рецепторов или в последовательности с ними, особенно для пациентов, у которых развилась первичная или приобретенная резистентность к таргетной терапии. Такие терапевтические агенты включают ингибиторы или антитела против EGFR, Her2, VEGFR, c-Met, Ret, IGFR1 или Flt-3 и против связанных с раком киназ слитых белков, таких как Bcr-Abl и EML4-Alk. Ингибиторы против EGFR включают гефитиниб и эрлотиниб, а ингибиторы против EGFR/Her2 включают, но не ограничиваются ими, дакомитиниб, афатиниб, лапитиниб и нератиниб. Антитела против EGFR включают, но не ограничиваются ими, цетуксимаб, панитумумаб и нецитумумаб. Ингибиторы c-Met могут быть использованы в комбинации с ингибиторами FGFR. Они включают в себя онартумзумаб, тивантиниб и INC-280. Агенты против Abl (или Bcr-Abl) включают иматиниб, дазатиниб, нилотиниб и понатиниб, а агенты против Alk (или EML4-ALK) включают кризотиниб.

Ингибиторы ангиогенеза могут быть эффективными при некоторых опухолях в комбинации с ингибиторами, описанными в данном документе. Они включают в себя антитела против VEGF или VEGFR или ингибиторы киназы VEGFR. Антитела или другие терапевтические белки против VEGF включают в себя бевацизумаб и афлиберцепт. Ингибиторы киназы VEGFR и другие ингибиторы ангиогенеза включают, но не ограничиваются ими, сунитиниб, сорафениб, акситиниб, цедираниб, пазопаниб,

регорафениб, бриваниб и вандетаниб.

Активация внутриклеточных сигнальных путей часто встречается при раке, и агенты, нацеленные на компоненты этих путей, были объединены с агентами, нацеленными на рецепторы, для повышения эффективности и снижения резистентности. Примеры агентов, которые могут быть объединены с соединениями, описанными в данном документе, включают ингибиторы пути PI3K-AKT-mTOR, ингибиторы пути Raf-MAPK, ингибиторы пути JAK-STAT и ингибиторы белковых шаперонов и прогрессии клеточного цикла.

Агенты против PI3 киназы включают, но не ограничиваются ими, топиралисиб, иделалисиб, бупарлисиб. Ингибиторы mTOR, такие как рапамицин, сиролимус, темсиролимус и эверолимус, могут быть объединены с соединениями, описанными в данном документе. Другие подходящие примеры включают, но не ограничиваются ими, вемурафениб и дабрафениб (ингибиторы Raf) и траметиниб, селуметиниб и GDC-0973 (ингибиторы MEK). Ингибиторы одного или более JAK (например, руксолитиниб, барицитиниб, тофацитиниб), Hsp90 (например, танеспимицин), циклинзависимых киназ (например, палбоциклиб), HDAC (например, панобиностат), PARP (например, олапариб) и протеасом (например, бортезомиб, карфилзомиб) также могут быть объединены с соединениями, описанными в данном документе. В некоторых вариантах осуществления ингибитор JAK является селективным в отношении JAK1 по сравнению с JAK2 и JAK3.

Другие подходящие агенты для использования в комбинации с соединениями, описанными в данном документе, включают комбинации химиотерапии, такие как двойные препараты на основе платины, используемые при раке легких и других солидных опухолях (цисплатин или карбоплатин плюс гемцитабин; цисплатин или карбоплатин плюс доцетаксел; цисплатин или карбоплатин плюс паклитаксел; цисплатин или карбоплатин плюс пеметрексед) или гемцитабин плюс связанные частицы паклитаксела.

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые агенты включают в себя, например, алкилирующие агенты (включая, помимо прочего, азотистые иприты, производные этиленимина, алкилсульфонаты, нитрозомочевины и триазены), такие как урациловый иприт, хлорметин, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтиленмеламин, триэтилентиофосфорамин, бусульфан, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин и темозоломид.

Другие подходящие агенты для использования в комбинации с соединениями, описанными в данном документе, включают стероиды, включая 17-альфа-этинилэстрадиол, диэтилстильбэстрол, тестостерон, преднизон, флуоксиместерон, метилпреднизолон, метилтестостерон, преднизолон, триамцинолон, хлортрианизен, гидроксипрогестерон, аминоклютетимид и медроксипрогестеронацетат.

Другие подходящие агенты для использования в комбинации с соединениями, описанными в данном документе, включают: дакарбазин (DTIC), необязательно вместе с другими химиотерапевтическими лекарственными средствами, такими как кармустин (BCNU) и цисплатин; «Дартмутский режим», который состоит из DTIC, BCNU,

цисплатина и тамоксифена; комбинацию цисплатина, винбластина и DTIC; или темозоломид. Соединения, описанные в данном документе, также могут быть объединены с лекарственными средствами иммунотерапии, включая цитокины, такие как интерферон альфа, интерлейкин 2 и фактор некроза опухоли (TNF), в составе.

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые агенты включают в себя, например, антиметаболиты (включая без ограничения антагонисты фолиевой кислоты, аналоги пиримидина, аналоги пурина и ингибиторы аденозиндеаминазы), такие как метотрексат, 5-фторурацил, флоксуридин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабина фосфат, пентостатин и гемцитабин.

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые агенты дополнительно включают в себя, например, определенные природные продукты и их производные (например, алкалоиды барвинка, противоопухолевые антибиотики, ферменты, лимфокины и эпиподофиллотоксины), такие как винбластин, винкристин, виндезин, блеомицин, дактиномицин, даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин, идарубицин, ага-С, паклитаксел, митрамицин, дезоксикоформицин, митомицин-С, L-аспарагиназа, интерфероны (в частности, IFN- α), этопозид и тенипозид.

Другие цитотоксические агенты включают навельбен, СРТ-11, анастразол, летразол, капецитабин, релоксафин, циклофосфамид, ифосамид и дролоксафин.

Также подходящими являются цитотоксические агенты, такие как эпидофиллотоксин; антинеопластический фермент; ингибитор топоизомеразы; прокарбазин; митоксантрон; координационные комплексы платины, такие как цис-платин и карбоплатин; модификаторы биологического ответа; ингибиторы роста; антигормональные терапевтические агенты; лейковорин; тегафур; и гемопоэтические факторы роста.

Другой(ие) противораковый(е) агент(ы) включает(ют) терапевтические антитела, такие как трастузумаб (герцептин), антитела к костимулирующим молекулам, такие как антитела CTLA-4, 4-1BB, PD-L1 и PD-1, или антитела к цитокинам (IL-10, TGF- β и т. п.).

Другие противораковые агенты также включают те, которые блокируют миграцию иммунных клеток, например, антагонисты хемокиновых рецепторов, включая CCR2 и CCR4.

Другие противораковые средства также включают средства, усиливающие иммунную систему, такие как адьюванты, или адаптивный перенос Т-клеток.

Противораковые вакцины включают дендритные клетки, синтетические пептиды, ДНК-вакцины и рекомбинантные вирусы. В некоторых вариантах осуществления противоопухолевые вакцины включают белки вирусов, вызывающих рак человека, таких как вирусы папилломы человека (HPV), вирусы гепатита (HBV и HCV) и вирус саркомы герпеса Капоши (KHSV). Неограничивающие примеры противоопухолевых вакцин, которые можно применять, включают пептиды антигенов меланомы, такие как пептиды gp100, антигены MAGE, Тgp-2, MART1 и/или тирозиназа, или опухолевые клетки, трансфицированные для экспрессии цитокина GM-CSF.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с трансплантатом костного мозга для лечения различных опухолей кроветворного происхождения (см., *например*, патенты США №№: 9,233,985, 10,065,974, 10,287,303, 8,524,867, содержание каждой из которых полностью включено в данный документ посредством ссылки).

Способы безопасного и эффективного введения большинства этих химиотерапевтических агентов известны специалистам в данной области техники. Кроме того, их применение описано в стандартной литературе. Например, введение многих химиотерапевтических агентов описано в «Physicians' Desk Reference» (PDR, например, 1996 edition, Medical Economics Company, Montvale, NJ), описание которого включено в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки.

Как описано в данном документе, дополнительные соединения, ингибиторы, агенты и т. п. могут быть объединены с настоящим соединением в лекарственной форме для разового или непрерывного приема, или их можно вводить одновременно или последовательно в виде отдельных лекарственных форм.

Фармацевтические составы и лекарственные формы

Если соединения по данному описанию используются как фармацевтические препараты, их можно вводить в форме фармацевтических композиций. Эти композиции можно получить при помощи способов, хорошо известных в области фармации, и можно вводить различными путями в зависимости от того, желательно местное или системное лечение, и от области, подвергаемой лечению. Введение может быть местным (в том числе трансдермальное, эпидермальное, через глаз и в слизистые оболочки, включая интраназальную, вагинальную и ректальную доставку), пульмональным (*например*, путем ингаляции или инсуффляции порошков или аэрозолей, в частности с помощью распылителя; интратрахеальным или интраназальным), пероральным или парентеральным. Парентеральное введение включает внутривенное, внутриартериальное, подкожное, внутрибрюшинное внутримышечное введение или инъекцию или инфузию; или внутричерепное, например, интратекальное или внутрижелудочковое введение. Парентеральное введение может осуществляться в виде единичной болюсной дозы или, например, непрерывно с помощью перфузионного насоса. Фармацевтические композиции и составы для местного применения могут включать в себя трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, крема, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Необходимыми или желательными могут быть традиционные принятые фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и тому подобное.

Данное изобретение также включает в себя фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента соединение по данному описанию или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями (вспомогательными веществами). В некоторых вариантах осуществления композиция пригодна для местного применения. Для

приготовления композиций по настоящему изобретению активный ингредиент, как правило, смешивают со вспомогательным веществом, разбавляют вспомогательным веществом или включают в носитель в форме, например, капсулы, саше, бумажного пакета или другого контейнера. Если вспомогательное вещество служит разбавителем, оно может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который служит несущей средой, носителем или средой для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут находиться в форме таблеток, драже, порошков, пастилок, саше, крахмальных капсул, настоев, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (твердых или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10% вес. активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиториев, стерильных инъекционных растворов или стерильных упакованных порошков.

При получении состава активное соединение можно размалывать с получением частиц подходящего размера перед объединением с другими ингредиентами. Если активное соединение практически нерастворимо, его можно размалывать до частиц размером менее 200 меш. Если активное соединение по существу растворимо в воде, размер частиц можно регулировать размалыванием, чтобы обеспечить по существу однородное распределение в составе, например приблизительно 40 меш.

Соединения по настоящему изобретению можно размалывать с использованием известных способов помола, такие как мокрый помол, для получения частиц с размером, подходящим для формирования таблеток и составов другого типа. Мелкоизмельченные (в форме наночастиц) препараты соединений по данному описанию можно получать с использованием способов, известных в данной области техники, например, см., международную заявку WO 2002/000196.

Некоторые примеры подходящих вспомогательных веществ включают в себя лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, гуммиарабик, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Составы могут дополнительно содержать: смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгирующие и суспендирующие агенты; консерванты, такие как метил- и пропилгидроксibenзоат; подсластители; и ароматизаторы. Композиции по настоящему изобретению могут быть составлены так, что будут обеспечивать быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту с использованием способов, известных в данной области техники.

Композиции могут быть составлены в виде единичной лекарственной формы, причем каждая доза содержит от приблизительно 5 до приблизительно 1000 мг (1 г), обычно от приблизительно 100 до приблизительно 500 мг активного ингредиента. Термин «единичные лекарственные формы» относится к физически дискретным единичным объектам, пригодным в качестве разовых дозировок для людей и других млекопитающих, причем каждый единичный объект содержит заранее заданное количество активного

вещества, рассчитанное так, чтобы оно производило желаемый терапевтический эффект, в сочетании с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом.

В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению содержат от приблизительно 5 до приблизительно 50 мг активного ингредиента. Средний специалист в данной области техники поймет, что он включает композиции, содержащие от приблизительно 5 до приблизительно 10, от приблизительно 10 до приблизительно 15, от приблизительно 15 до приблизительно 20, от приблизительно 20 до приблизительно 25, от приблизительно 25 до приблизительно 30, от приблизительно 30 до приблизительно 35, от приблизительно 35 до приблизительно 40, от приблизительно 40 до приблизительно 45 или от приблизительно 45 до приблизительно 50 мг активного ингредиента.

В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению содержат от приблизительно 50 до приблизительно 500 мг активного ингредиента. Средний специалист в данной области техники поймет, что он включает композиции, содержащие от приблизительно 50 до приблизительно 100, от приблизительно 100 до приблизительно 150, от приблизительно 150 до приблизительно 200, от приблизительно 200 до приблизительно 250, от приблизительно 250 до приблизительно 300, от приблизительно 350 до приблизительно 400 или от приблизительно 450 до приблизительно 500 мг активного ингредиента.

В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению содержат от приблизительно 500 до приблизительно 1000 мг активного ингредиента. Средний специалист в данной области техники поймет, что это включает композиции, содержащие от приблизительно 500 до приблизительно 550, от приблизительно 550 до приблизительно 600, от приблизительно 600 до приблизительно 650, от приблизительно 650 до приблизительно 700, от приблизительно 700 до приблизительно 750, от приблизительно 750 до приблизительно 800, от приблизительно 800 до приблизительно 850, от приблизительно 850 до приблизительно 900, от приблизительно 900 до приблизительно 950 или от приблизительно 950 до приблизительно 1000 мг активного ингредиента.

Подобные дозировки могут быть использованы для соединений, описанных здесь, в способах и применениях по настоящему изобретению.

Активное соединение может быть эффективно в широком интервале дозировок, и его, как правило, вводят в фармацевтически эффективном количестве. Тем не менее, понятно, что количество соединения, которое фактически вводят, обычно определяется врачом в соответствии с имеющимися обстоятельствами, в том числе патологическим состоянием, которое подвергается лечению, выбранным путем введения, конкретным вводимым соединением, возрастом, весом и ответом конкретного пациента, тяжестью симптомов пациента и тому подобным.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, главный активный компонент смешивают с фармацевтическим вспомогательным веществом, чтобы получить твердую предварительную композицию, содержащую гомогенную смесь соединения по

настоящему изобретению. Если указывают, что эти предварительные композиции гомогенные, понимают, что активный ингредиент, как правило, диспергирован равномерно по всей композиции, так что композицию легко можно разделить на равно эффективные единичные лекарственные формы, такие как таблетки, драже и капсулы. Этот твердый предварительный состав затем разделяют на единичные лекарственные формы представленных выше типов, содержащие от, например, приблизительно 0,1 до приблизительно 1000 мг активного ингредиента по настоящему изобретению.

Таблетки или драже по настоящему изобретению могут быть покрыты или модифицированы другим способом с получением лекарственной формы, обладающей преимуществом пролонгированного действия. Например, таблетка или драже может содержать внутренний компонент дозировки и внешний компонент дозировки, причем последний находится в форме оболочки для первого. Два компонента могут разделяться энтеросолюбильным слоем, который препятствует разложению в желудке и позволяет внутреннему компоненту в неизменном виде попасть в двенадцатиперстную кишку или высвободиться отсрочено. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий можно применять различные материалы; такие материалы содержат ряд полимерных кислот и смеси полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в которые могут быть включены соединения и композиции по настоящему изобретению, для перорального введения или путем инъекции включают в себя водные растворы, пригодным образом ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также настои и подобные фармацевтические среды-носители.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают в себя растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, описанные выше. В некоторых вариантах осуществления композиции вводят в дыхательные пути через рот или нос для местного или системного эффекта. Композиции можно распылять с использованием инертных газов. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из устройства для распыления, или устройство для распыления можно присоединить к маске для лица, кислородной палатке или дыхательному аппарату с перемежающимся положительным давлением. Растворы, суспензии или порошковые композиции можно вводить перорально или через нос с использованием устройств, которые доставляют препарат соответствующим образом.

Составы для местного применения могут содержать один или более традиционных носителей. В некоторых вариантах осуществления мази могут содержать воду и один или более гидрофобных носителей, выбранных из, например, жидкого парафина, алкилового эфира полиоксиэтилена, пропиленгликоля, белого вазелина и т. п. Носители для

композиций кремов могут быть на основе воды в сочетании с глицерином и одним или более другими компонентами, например, глицерилмоностеаратом, ПЭГ-глицерилмоностеаратом и цетилстеариловым спиртом. Гели могут быть составлены с использованием изопропилового спирта и воды, предпочтительно в сочетании с другими компонентами, такими как глицерин, гидроксипропилцеллюлоза и т. п. В некоторых вариантах осуществления составы для местного применения содержат по меньшей мере приблизительно 0,1, по меньшей мере приблизительно 0,25, по меньшей мере приблизительно 0,5, по меньшей мере приблизительно 1, по меньшей мере приблизительно 2 или по меньшей мере приблизительно 5 вес.% соединения по настоящему изобретению. Составы для местного применения могут быть упакованы в подходящие тюбики, например, вместимостью 100 г, которые необязательно могут содержать инструкции по лечению выбранного симптома, например, псориаза или другого патологического состояния кожи.

Количество соединения или композиции, вводимое пациенту, будет варьироваться в зависимости от того, что вводят, цели введения, как, например, профилактика или терапия, состояния пациента, способа введения и т. п. Для терапевтических целей композиции можно вводить пациенту, уже страдающему от заболевания, в количестве, достаточном для лечения или по меньшей мере частичного ослабления симптомов заболевания или его осложнений. Эффективные дозы будут зависеть от состояния заболевания, которое лечат, а также от решения лечащего врача в зависимости от таких факторов, как тяжесть заболевания, возраст, вес и общее состояние пациента и т. п.

Композиции, вводимые пациенту, могут находиться в форме фармацевтических композиций, описанных выше. Эти композиции могут быть стерилизованы обычными методами стерилизации или могут быть стерильно отфильтрованы. Водные растворы могут быть упакованы для применения как есть или лиофилизированы, причем лиофилизированный препарат объединяют со стерильным водным носителем перед введением. Значение pH препаратов соединений обычно составляет от 3 до 11, более предпочтительно от 5 до 9 и наиболее предпочтительно от 7 до 8. Следует понимать, что применение некоторых из вышеупомянутых вспомогательных веществ, носителей или стабилизаторов приведет к образованию фармацевтических солей.

Терапевтическая доза соединения по настоящему изобретению может варьироваться в соответствии с, например, конкретным применением, для которого осуществляется лечение, способом введения соединения, здоровьем и состоянием пациента и заключением лечащего врача. Доля или концентрация соединения по данному описанию в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов, в том числе дозировки, химических характеристик (например, гидрофобности) и пути введения. Например, соединения по настоящему изобретению могут находиться в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от приблизительно 0,1 до приблизительно 10% масс./об. соединения для парентерального введения. Некоторые типичные дозы находятся в диапазонах от приблизительно 1 мкг/кг до приблизительно 1

г/кг массы тела в сутки. В некоторых вариантах осуществления доза находится в диапазоне от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг массы тела в сутки. Дозировка, вероятно, будет зависеть от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав вспомогательного вещества и способ его введения. Эффективные дозы можно экстраполировать из кривых доза-ответ, полученных из *in vitro* тест-систем или на моделях животных.

Композиции по настоящему изобретению могут дополнительно включать один или более дополнительных фармацевтических агентов, таких как химиотерапевтическое, стероидное, противовоспалительное соединение или иммунодепрессант, примеры которых перечислены в данном документе.

Меченые соединения и способы анализа

Другой аспект настоящего изобретения относится к меченым соединениям по данному изобретению (радиоактивно меченым, флуоресцентно меченым и т. п.), которые были бы полезны не только в методах визуализации, но также в анализах, как *in vitro*, так и *in vivo*, для локализации и количественного определения V617F в образцах тканей, включая человеческие, и для идентификации ингибиторов V617F путем связывания меченого соединения. Замещение одного или более атомов соединений по настоящему изобретению также может быть полезно при создании дифференцированного ADME (адсорбция, распределение, метаболизм и экскреция). Соответственно, настоящее изобретение включает анализы V617F, которые содержат такие меченые или замещенные соединения.

Настоящее изобретение дополнительно включает изотопно меченые соединения по настоящему изобретению. «Изотопно-» или «радио-меченое» соединение представляет собой соединение по данному описанию, в котором один или более атомов заменены или замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, обычно обнаруживаемых в природе (т. е., встречающихся в природе). Подходящие радионуклиды, которые могут быть включены в соединения по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, ^2H (также обозначенный как D для дейтерия), ^3H (также обозначенный как T для трития), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I и ^{131}I . Например, один или более атомов водорода в соединении по данному изобретению могут быть заменены атомами дейтерия (например, один или более атомов водорода в C_{1-6} алкильной группе формулы (I) могут быть необязательно замещены атомами дейтерия, например, $-\text{CD}_3$ (*m. e.*, тридейтерометил) был замещен $-\text{CH}_3$). В некоторых вариантах осуществления алкильные группы раскрытых формул (например, формулы I) могут быть пердейтерированы.

Один или более составляющих атомов представленных в данном документе соединений могут быть заменены или замещены изотопами атомов в природном или неприродном количестве. В некоторых вариантах осуществления соединения включает по

меньшей мере один атом дейтерия. Например, один или более атомов водорода в представленном в данном документе соединении могут быть заменены или замещены дейтерием (*например*, один или более атомов водорода C_{1-6} алкильной группы могут быть заменены атомами дейтерия, например, $-CD_3$, полученной при замещении $-CH_3$). В некоторых вариантах осуществления соединение включает два или более атома дейтерия. В некоторых вариантах осуществления соединение включает 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-8, 1-10, 1-12, 1-14, 1-16, 1-18 или 1-20 атомов дейтерия. В некоторых вариантах осуществления все атомы водорода в соединении могут быть заменены или замещены атомами дейтерия.

В некоторых вариантах осуществления каждый атом водорода представленных в данном документе соединений, например, атомы водорода, присоединенные к атомам углерода алкильного, алкенильного, алкинильного, арильного, фенильного, циклоалкильного, гетероциклоалкильного или гетероарильного заместителей или связывающих групп $-C_{1-4}$ алкил-, алкилена, алкенилена и алкинилена, как описано в данном документе, необязательно заменен атомами дейтерия.

В некоторых вариантах осуществления каждый атом водорода представленных в данном документе соединений, например, атомы водорода с атомами углерода алкильного, алкенильного, алкинильного, арильного, фенильного, циклоалкильного, гетероциклоалкильного или гетероарильного заместителей или связывающие группы $-C_{1-4}$ алкил-, алкилена, алкенилена и алкинилена, как описано в данном документе, заменен атомами дейтерия (*т. е.*, алкильные, алкенильные, алкинильные, арильные, фенильные, циклоалкильные, гетероциклоалкильные или гетероарильные заместители или связывающие группы $-C_{1-4}$ алкил-, алкилена, алкенилена и алкинилена являются пердейтерированными).

В некоторых вариантах осуществления 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 атомов водорода, присоединенных к атомам углерода алкильного, алкенильного, алкинильного, арильного, фенильного, циклоалкильного, гетероциклоалкильного или гетероарильного заместителей или связывающих групп $-C_{1-4}$ алкил-, алкилен, алкенилен, как описано в данном документе, необязательно заменены атомами дейтерия.

В некоторых вариантах осуществления 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов водорода, присоединенных к атомам углерода алкильного, алкенильного, алкинильного, арильного, фенильного, циклоалкильного, гетероциклоалкильного или гетероарильного заместителей или связывающих групп $-C_{1-4}$ алкил-, алкилен, алкенилен, как описано в данном документе, необязательно заменены атомами дейтерия.

В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное в данном документе (*например*, соединение любой из формул I-V), или его фармацевтически приемлемая соль содержит по меньшей мере один атом дейтерия.

В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное в данном документе (*например*, соединение любой из формул I-V), или его фармацевтически приемлемая соль содержит два или более атомов дейтерия.

В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное в данном

документе (*например*, соединение любой из формул I-V), или его фармацевтически приемлемая соль содержит три или более атомов дейтерия.

В некоторых вариантах осуществления для соединения, представленного в данном документе (*например*, соединения любой из формул I-V), или его фармацевтически приемлемой соли все атомы водорода заменены атомами дейтерия (*т. е.*, соединение является «пердейтерированным»).

Способы синтеза для включения изотопов в органические соединения известны в данной области техники (Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Меченые изотопами соединения могут быть использованы в различных исследованиях, таких как ЯМР-спектроскопия, эксперименты по метаболизму и/или анализы.

Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличенным *in vivo* периодом полураспада или уменьшенными требованиями к дозировке, и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых условиях (см., *например*, A. Kerekes et. al. J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210; R. Xu et. al. J. Label Compd. Radiopharm. 2015, 58, 308-312). В частности, замещение при одном или более участках метаболизма может обеспечить одно или более терапевтических преимуществ.

Радионуклид, который включен в настоящие радиоактивно меченые соединения, будет зависеть от конкретного применения этого радиоактивно меченого соединения. Например, для *in vitro* мечения V617F и конкурентного анализа подходящими могут быть соединения, содержащие ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I или ^{35}S . Для целей радиовизуализации подходящими могут быть ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br или ^{77}Br .

Понятно, что «радиоизотопно-меченое» или «меченое соединение» представляет собой соединение, которое содержит по меньшей мере один радионуклид. В некоторых вариантах осуществления радионуклид выбран из группы, состоящей из ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S и ^{82}Br .

Настоящее изобретение может дополнительно включать синтетические способы введения радиоизотопов в соединения по настоящему изобретению. Способы синтеза для включения радиоизотопов в органические соединения хорошо известны в данной области техники, и обычный специалист в данной области техники легко поймет способы, применимые для соединений по настоящему изобретению.

Меченое соединение по настоящему изобретению может применяться в скрининговом анализе для идентификации/оценки соединений. Например, недавно синтезированное или идентифицированное соединение (*т. е.*, тестируемое соединение), которое является меченым, можно оценить на предмет его способности связывать V617F

отслеживанием изменения его концентрации при контакте с V617F путем отслеживания меченя. Например, тестируемое соединение (меченое) может быть оценено на предмет его способности снижать связывание другого соединения, которое, как известно, связывается с V617F (*m. e.*, стандартного соединения). Соответственно, способность тестируемого соединения конкурировать со стандартным соединением за связывание V617F напрямую коррелирует с его аффинностью связывания. И наоборот, в некоторых других скрининговых исследованиях мечено стандартное соединение, а исследуемое соединение не мечено. Соответственно, за концентрацией меченого стандартного соединения наблюдают для того, чтобы оценить конкуренцию между стандартным соединением и исследуемым соединением и таким образом определить относительную связывающую способность исследуемого соединения.

Наборы

Настоящее изобретение также включает фармацевтические наборы, пригодные, например, при лечении или профилактике связанных с V617F заболеваний или нарушений, как описано в данном документе, которые включают один или более контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения по данному изобретению. Такие наборы могут дополнительно включать, если это желательно, один или более разнообразных компонентов традиционно принятых фармацевтических наборов, таких как, например, контейнеры с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры и т. п., что будет легко понятно специалистам в данной области техники. Инструкции, либо в виде вкладышей, либо в виде ярлыков с указанием количества вводимых компонентов, руководств по введению и/или руководств по смешиванию компонентов, также могут быть включены в набор.

Данное изобретение будет описано более подробно на конкретных примерах. Следующие ниже примеры предлагаются в иллюстративных целях и никоим образом не предназначены для ограничения изобретения. Специалисты в данной области техники легко распознают множество некритических параметров, которые могут быть изменены или модифицированы для получения практически тех же результатов.

ПРИМЕРЫ

Подготовительные ЖХ-МС очистки некоторых из полученных соединений проводили в системах масс-направленного фракционирования Waters. Основное оборудование, протоколы и контрольное программное обеспечение для эксплуатации этих систем подробно описаны в литературе (см., *например*, «Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS», K. Blom, J. Combi. Chem., 4, 295 (2002); «Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification», K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, J. Combi. Chem., 5, 670 (2003); и «Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization», K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Combi. Chem., 6, 874-883 (2004)).

Выделенные соединения обычно подвергали аналитической жидкостной

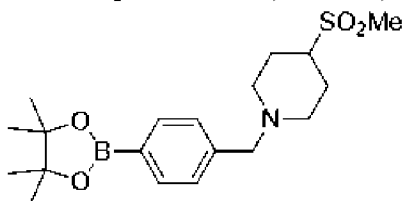
хроматографии-масс-спектрометрии (ЖХМС) для анализа чистоты в следующих условиях: прибор=Agilent 1100 серия, ЖХ/МСД; колонка: Waters Sunfire™ C₁₈ 5 мкм, 2,1×50 мм, буферы: подвижная фаза А: 0,025% TFA в воде и подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент от 2% до 80% В в течение 3 минут при скорости потока 2,0 мл/минута.

Некоторые из полученных соединений также разделяли в препаративной колонке с помощью обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ) с детектором МС или флэш-хроматографии (силикагель), как указано в примерах. Типичные условия колонки для препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ) следующие:

pH=2 очистки: колонка Waters Sunfire™ C₁₈ 5 мкм, 30×100 мм или Waters XBridge™ C₁₈ 5 мкм, 30×100 мм, элюирование подвижной фазой А: 0,1% TFA (трифторуксусная кислота) в воде и подвижной фазой В: ацетонитрил; скорость потока составляла 60 мл/мин, градиент разделения был оптимизирован для каждого соединения с использованием протокола оптимизации метода, специфичного для соединения, как описано в литературе (см., *например*, «Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization», K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., **6**, 874-883 (2004)).

pH=10 очисток: колонка Waters XBridge™ C₁₈ 5 мкм, 30×100 мм, элюирование подвижной фазой А: 0,1% NH₄OH в воде и подвижной фазой В: ацетонитрил; скорость потока составляла 60 мл/мин, градиент разделения был оптимизирован для каждого соединения с использованием протокола оптимизации метода, специфичного для соединения, как описано в литературе (см., *например*, «Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization», K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., **6**, 874-883 (2004)).

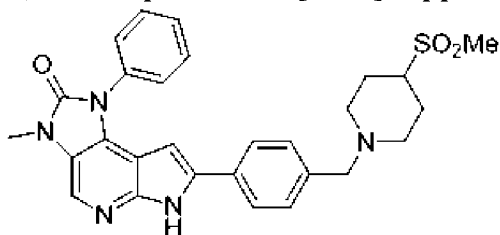
Промежуточное соединение 1. 4-(Метилсульфонил)-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)пиперидин



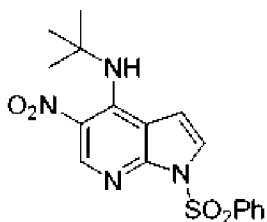
Раствор 2-(4-(бромметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (900 мг, 3,03 ммоль) [Sigma-Aldrich, 718513] и 4-(метилсульфонил)пиперидина (700 мг, 4,29 ммоль) в сухом THF (15 мл) обрабатывали карбонатом калия цезия (2,00 г, 6,14 ммоль) при комнатной температуре, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь затем фильтровали и разбавляли этилацетатом (50 мл) и водой (10 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением белого аморфного твердого вещества (1,06 г, 2,80 ммоль,

93,3%). Продукт использовали без дополнительной очистки. ЖХМС для $C_{19}H_{31}BNO_4S$ ($M+H$)⁺: $m/z=380,2$; Получено: 380,2.

Пример 1. 3-Метил-7-((4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-1-фенил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он

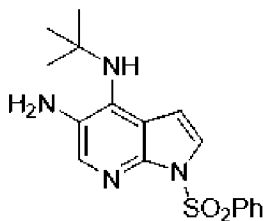


Стадия 1. N-(трет-Бутил)-5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин



Раствор 4-хлор-5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (5,00 г, 14,8 ммоль) [eNovation Chemicals, D572641] в изопропиловом спирте (40 мл) при комнатной температуре обрабатывали *трет*-бутиламином (2,50 г, 34,2 ммоль) и перемешивали при 80°C в течение 30 минут. Реакционную смесь затем охлаждали до 0°C и поддерживали при 0°C в течение 6 часов. Полученный осадок собирали с использованием фильтрации, а затем промывали гексанами с получением требуемого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (4,66 г, 12,5 ммоль, 84,1%). ЖХМС для $C_{17}H_{19}N_4O_4S$ ($M+H$)⁺: $m/z=375,1$; Получено: 375,1. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,93 (с, 1H), 8,15 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,83 (д, J=4,2 Гц, 1H), 7,77 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,66 (т, J=7,8 Гц, 2H), 7,12 (д, J=4,2 Гц, 1H), 3,32 (с, 1H), 1,55 (с, 9H).

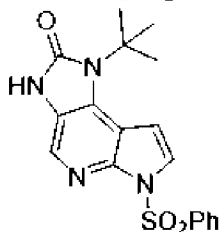
Стадия 2. N⁴-(трет-Бутил)-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4,5-диамин



Раствор N-(трет-бутил)-5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин (4,50 г, 12,0 ммоль) в THF/MeOH/H₂O (1:1:1, 60 мл) обрабатывали железным порошком (4,50 г, 80,5 ммоль) и хлоридом аммония (4,50 г, 84,9 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь затем перемешивали при 70°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и водой (50 мл), затем фильтровали. Органический слой отделяли и водный слой

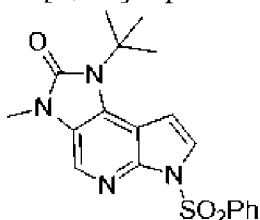
экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением темного аморфного твердого вещества (4,12 г, 99,7%). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС для $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=345,1$; Получено: 345,1.

Стадия 3. 1-(*трет*-Бутил)-6-(фенилсульфонил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2(1H)-он



Раствор неочищенного N⁴-(*трет*-бутил)-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4,5-диамина (4,12 г, 12,0 ммоль) в сухом ацетонитриле (80 мл) обрабатывали 1,1'-карбонилдиимидазолом (4,50 г, 27,8 ммоль) при комнатной температуре, а затем перемешивали в течение 12 часов при той же температуре. Полученную смесь затем разбавляли этилацетатом (500 мл), THF (100 мл) и водой (200 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (200 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением темного аморфного твердого вещества (4,35 г, 97,9%). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС для $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=371,1$; Получено: 371,1.

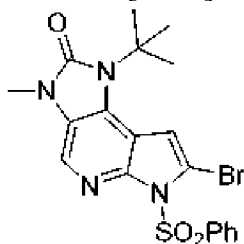
Стадия 4. 1-(*трет*-Бутил)-3-метил-6-(фенилсульфонил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2(1H)-он



Раствор неочищенного 1-(*трет*-бутил)-6-(фенилсульфонил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2(1H)-она (4,35 г, 11,8 ммоль) в сухом диметилформамиде (80 мл) обрабатывали 60% NaH в минеральном масле (0,80 г, 20,0 ммоль) при 0°C, а затем перемешивали в течение 30 минут при 0°C. Полученную смесь обрабатывали MeI (3,00 г, 21,1 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 30 минут при 0°C. Реакцию гасили водой (20 мл) при 0°C и разбавляли этилацетатом (500 мл) и водой (100 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (200 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением темного аморфного твердого вещества. Очисткой с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием MeOH в дихлорметане (от 0% до 15%) получали требуемый продукт в виде желтого аморфного твердого вещества (2,91 г, 64,2%). ЖХМС для $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=385,1$; Получено: 385,1. ¹H ЯМР (500

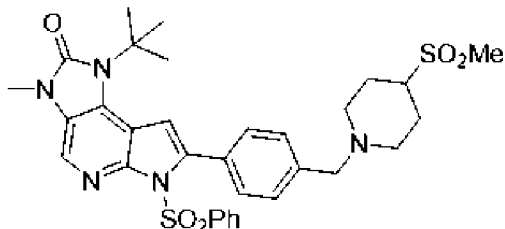
МГц, ДМСО) δ 8,22 (с, 1H), 8,13 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,98 (д, $J=4,2$ Гц, 1H), 7,72 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,62 (т, $J=7,8$ Гц, 2H), 6,98 (д, $J=4,2$ Гц, 1H), 3,33 (с, 3H), 1,74 (с, 9H).

Стадия 5. 7-Бром-1-(*трет*-бутил)-3-метил-6-(фенилсульфонил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2(1H)-он



Раствор 1-(*трет*-бутил)-3-метил-6-(фенилсульфонил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2(1H)-она (1,46 г, 3,79 ммоль) в сухом THF (15 мл) обрабатывали раствором диизопропиламида лития (2,5 мл, 5,0 ммоль, 2 М в THF/гептане/этилбензоле; Sigma-Aldrich, 361798) при -78°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут, а затем добавляли 1,2-дибромтетрахлорэтан (2,00 г в 2,00 мл THF, 6,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут, а затем гасили 5 мл насыщенного водного NH_4Cl . Полученную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и водой (30 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением желтого аморфного твердого вещества. Очисткой с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием MeOH в дихлорметане (от 0% до 15%) получали требуемый продукт в виде желтого аморфного твердого вещества (1,15 г, 2,49 ммоль, 65,6%). ЖХМС для $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{BrN}_4\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=463,0$, 465,0; Получено: 463,1, 465,1. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,21 (с, 1H), 8,07 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,73 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,63 (т, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,15 (с, 1H), 3,33 (с, 3H), 1,68 (с, 9H).

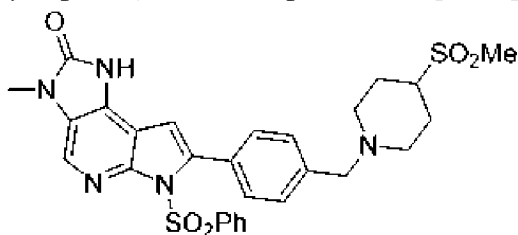
Стадия 6. 1-(*трет*-Бутил)-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-6-(фенилсульфонил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2(1H)-он



Раствор 7-бром-1-(*трет*-бутил)-3-метил-6-(фенилсульфонил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2(1H)-она (150,0 мг, 324,7 мкмоль) и 4-(метилсульфонил)-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)пиперидина (промежуточное соединение 1, 190,0 мг, 500,0 мкмоль) в 1,4-диоксане/воде (5:1, 6 мл) обрабатывали карбонатом калия (100 мг, 724,5 мкмоль) и аддуктом [1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]палладия (II) дихлорметана (25 мг, 31,0 мкмоль) при

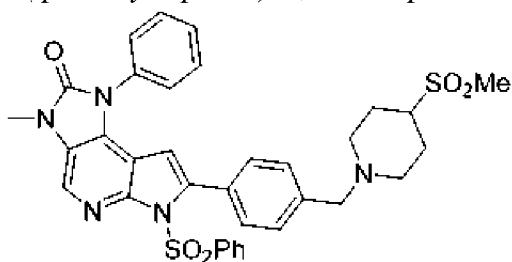
комнатной температуре, а затем перемешивали при 100°C в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли метанолом (25 мл), фильтровали и концентрировали. Очисткой с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием MeOH в дихлорметане (от 0% до 15%) получали требуемый продукт в виде желтого аморфного твердого вещества (187,0 мг, 294,5 мкмоль, 90,7%). ЖХМС для $C_{32}H_{38}N_5O_5S_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=636,2$; Получено: 636,2. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,22 (с, 1H), 7,86 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,80 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,70-7,62 (м, 3H), 7,56 (т, J=7,8 Гц, 2H), 6,89 (с, 1H), 4,45 (с, 2H), 3,60 (д, J=11,7 Гц, 2H), 3,45 (т, J=11,7 Гц, 1H), 3,34 (с, 3H), 3,08 (т, J=11,7 Гц, 2H), 3,02 (с, 3H), 2,31 (д, J=11,7 Гц, 2H), 2,00-1,83 (м, 2H), 1,72 (с, 9H).

Стадия 7. 3-Метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-6-(фенилсульфонил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он



Раствор 1-(*трет*-бутил)-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-6-(фенилсульфонил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она (187,0 мг, 294,5 мкмоль) в TFA (4,00 мл) перемешивали при 110°C в течение 10 часов. Полученную смесь концентрировали и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (162,0 мг, 93,8%). ЖХМС для $C_{28}H_{30}N_5O_5S_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=580,2$; Получено: 580,1. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9,67 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,78-7,72 (м, 4H), 7,66-7,59 (м, 3H), 7,51 (т, J=7,8 Гц, 2H), 6,69 (с, 1H), 4,44 (с, 2H), 3,60 (д, J=11,7 Гц, 2H), 3,45 (т, J=11,7 Гц, 1H), 3,34 (с, 3H), 3,08 (м, 2H), 3,02 (с, 3H), 2,30 (д, J=11,7 Гц, 2H), 2,00-1,83 (м, 2H), 1,72 (с, 9H).

Стадия 8. 3-Метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-1-фенил-6-(фенилсульфонил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он



Раствор 3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-6-(фенилсульфонил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она (162,0 мг, 279,7 мкмоль) и фенилбороновой кислоты (122,0 мг, 1000,0 мкмоль) в дихлорметане/триэтиламине (3:1, 4 мл) обрабатывали $Cu(OAc)_2$ (55 мг, 300,0 мкмоль) при комнатной температуре, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли метанолом (25 мл), фильтровали и концентрировали. Очисткой с помощью колоночной флэш-хроматографии с

использованием MeOH в дихлорметане (от 0% до 15%) получали требуемый продукт в виде желтого аморфного твердого вещества (98,0 мг, 149,6 мкмоль, 53,5%). ЖХМС для $C_{34}H_{34}N_5O_5S_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=656,2$; Получено: 656,2. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,36 (с, 1H), 7,82 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,70-7,49 (м, 12H), 5,86 (с, 1H), 4,45 (с, 2H), 3,58 (д, $J=10,6$ Гц, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,46-3,36 (м, 1H), 3,12-3,02 (м, 2H), 3,00 (с, 3H), 2,28 (д, $J=10,6$ Гц, 2H), 1,96-1,79 (м, 2H).

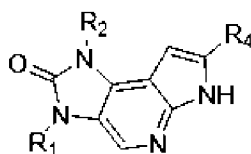
Стадия 9. 3-Метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-1-фенил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он

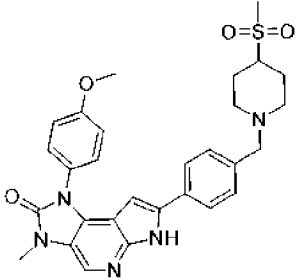
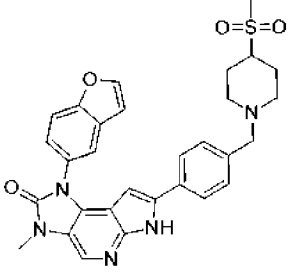
Раствор 3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-1-фенил-6-(фенилсульфонил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она (90,0 мг, 137,4 мкмоль) в MeOH (2 мл) обрабатывали гидроксидом натрия (0,3 мл, 0,9 ммоль, 3 М в воде) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Полученную смесь разбавляли MeOH (2 мл) и подкисляли TFA (0,2 мл). Затем смесь очищали препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюировали градиентом ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты, при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемого продукта (55,7 мг, 64,0%) в виде соли TFA, белого твердого вещества. ЖХМС для $C_{28}H_{30}N_5O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=516,2$; Получено: 516,2. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 12,43 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,84 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,72-7,48 (м, 7H), 6,16 (с, 1H), 4,34 (с, 2H), 3,55 (д, $J=11,9$ Гц, 2H), 3,51 (с, 3H), 3,40 (т, $J=11,9$ Гц, 1H), 3,05-2,93 (м, 2H), 3,00 (с, 3H), 2,25 (д, $J=10,6$ Гц, 2H), 1,96-1,79 (м, 2H).

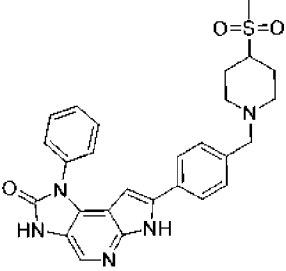
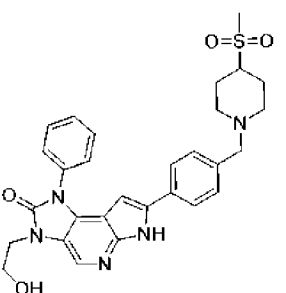
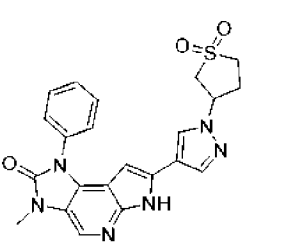
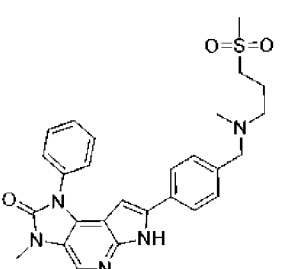
Примеры 2-9.

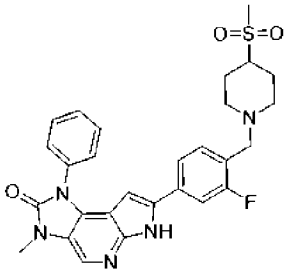
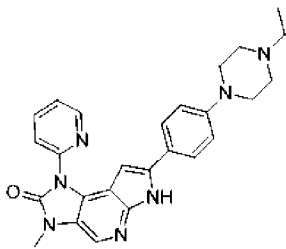
Примеры 2-9 в таблице 2 получали согласно процедурам, описанным в примере 1, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов.

Таблица 2.

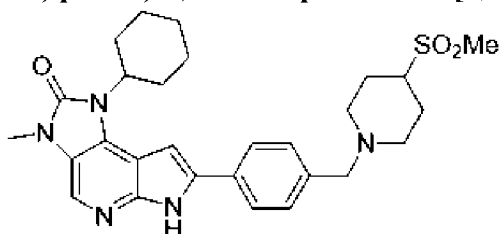


Пр. №	Название	Структура	ЖХМС [M+H] ⁺	¹ H ЯМР
2	1-(4-Метоксифенил)-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		546,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,37 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,86 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,58-7,51 Гц, 2H), 7,20 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,18 (с, 1H), 4,34 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,55 (д, J=11,9 Гц, 2H), 3,51 (с, 3H), 3,40 (т, J=11,9 Гц, 1H), 3,05-2,93 (м, 2H), 3,00 (с, 3H), 2,25 (д, J=10,6 Гц, 2H), 1,85 (м, 2H).
3	1-(Бензофуран-5-ил)-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		556,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,37 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,87 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,82 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,57-7,48 (м, 3H), 7,13 (с, 1H), 6,10 (с, 1H), 4,34 (с, 2H), 3,53 (м, 2H), 3,53 (с, 3H), 3,40 (т, J=11,9 Гц, 1H), 3,05-2,93 (м, 2H), 3,00 (с, 3H), 2,25 (д, J=10,6 Гц, 2H), 1,85 (м, 2H).

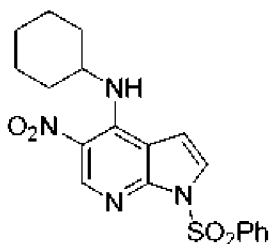
4	7-(4-((4-(Метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-1-фенил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		502,2	
5	3-(2-Гидроксиэтил)-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-1-фенил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		546,2	
6	7-(1-(1,1-Диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3-метил-1-фенил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		449,1	
7	3-Метил-7-(4-((метил(3-(метилсульфонил)пропил)амино)метил)фенил)-1-фенил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		504,2	

8	7-(3-Фтор-4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3-метил-1-фенил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		534,2	
9	7-(4-(4-Этилпиперазин-1-ил)фенил)-3-метил-1-(пиридин-2-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		454,2	

Пример 10. 1-Циклогексил-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он



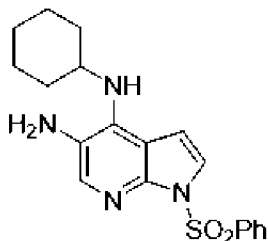
Стадия 1. N-Циклогексил-5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин



Раствор 4-хлор-5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (5,00 г, 14,8 ммоль; eNovation Chemicals, D572641) в изопропиловом спирте (40 мл) при комнатной температуре обрабатывали циклопентиламином (2,50 г, 29,4 ммоль) и перемешивали при 80°C в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и поддерживали при 80°C в течение 6 часов. Полученный осадок собирали фильтрацией, а затем промывали гексанами с получением требуемого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (4,91 г, 83,1%). ЖХМС для $C_{19}H_{21}N_4O_4S$ ($M+H$)⁺: $m/z=401,1$; Получено:

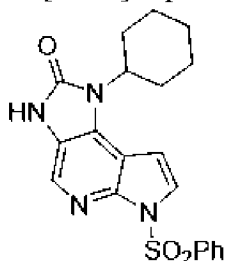
401,1. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,90 (с, 1H), 8,13 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,81 (д, $J=4,2$ Гц, 1H), 7,76 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,65 (т, $J=7,8$ Гц, 2H), 6,99 (д, $J=4,2$ Гц, 1H), 4,06 (м, 1H), 3,32 (с, 1H), 1,99 (м, 2H), 1,68 (м, 2H), 1,59 (м, 1H), 1,47 (м, 4H), 1,26 (м, 1H).

Стадия 2. *N*⁴-Циклогексил-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4,5-диамин



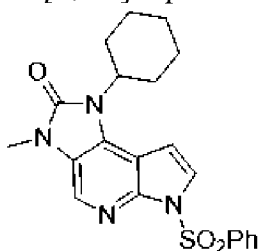
Раствор *N*-циклогексил-5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-амин (4,80 г, 12,0 ммоль) в THF/MeOH/H₂O (1:1:1, 60 мл) обрабатывали железным порошком (4,50 г, 80,5 ммоль) и хлоридом аммония (4,50 г, 84,9 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь затем перемешивали при 70°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и водой (50 мл), затем фильтровали. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением темного аморфного твердого вещества (4,21 г, 94,8%). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС для C₁₉H₂₃N₄O₂S (M+H)⁺: $m/z=371,1$; Получено: 371,2.

Стадия 3. 1-Циклогексил-6-(фенилсульфонил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2(1H)-он



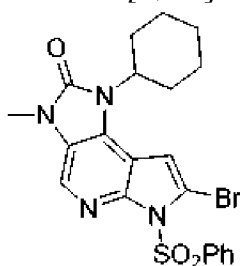
Раствор неочищенного *N*⁴-циклогексил-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4,5-диамина (4,21 г, 11,4 ммоль) в сухом ацетонитриле (80 мл) обрабатывали 1,1'-карбонилдимидазолом (4,50 г, 27,8 ммоль) при комнатной температуре, а затем перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. Полученную смесь разбавляли этилацетатом (500 мл), THF (100 мл) и водой (200 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (200 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением темного аморфного твердого вещества (4,06 г, 89,9%). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС для C₂₀H₂₁N₄O₃S (M+H)⁺: $m/z=397,1$; Получено: 397,1.

Стадия 4. 1-Циклогексил-3-метил-6-(фенилсульфонил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-

*d]*пирроло[2,3-*b*]пиридин-2(1H)-он

Раствор неочищенного 1-циклогексил-6-(фенилсульфонил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2(1H)-она (4,06 г, 10,2 ммоль) в сухом диметилформамиде (80 мл) обрабатывали 60% NaH в минеральном масле (0,80 г, 20,0 ммоль) при 0°C, а затем перемешивали в течение 30 минут. Полученную смесь обрабатывали MeI (3,00 г, 21,1 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 30 минут. Реакцию гасили водой (20 мл) при 0°C и разбавляли этилацетатом (500 мл) и водой (100 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (200 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением темного аморфного твердого вещества. Очисткой с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием MeOH в дихлорметане (от 0% до 15%) получали требуемый продукт в виде желтого аморфного твердого вещества (2,39 г, 57,1%). ЖХМС для C₂₁H₂₃N₄O₃S (M+H)⁺: m/z=411,1; Получено: 411,2. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,21 (с, 1H), 8,11 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,93 (д, J=4,2 Гц, 1H), 7,70 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,61 (т, J=7,8 Гц, 2H), 7,07 (д, J=4,2 Гц, 1H), 4,34 (т, J=9,5 Гц, 1H), 3,37 (с, 3H), 2,14 (м, 2H), 1,84 (д, J=9,5 Гц, 2H), 1,77 (д, J=9,5 Гц, 2H), 1,69 (д, J=11,8 Гц, 1H), 1,48 (м, 2H), 1,28 (м, 1H).

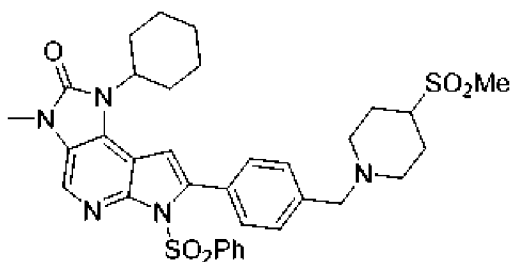
Стадия 5. 7-Бром-1-циклогексил-3-метил-6-(фенилсульфонил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2(1H)-он



Раствор 1-циклогексил-3-метил-6-(фенилсульфонил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2(1H)-она (1,60 г, 3,90 ммоль) в сухом THF (15 мл) обрабатывали раствором диизопропиламида лития (2,5 мл, 5,0 ммоль, 2 М в THF/гептане/этилбензоле; Sigma-Aldrich, 361798) при -78°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут, затем добавляли 1,2-дибромтетрахлорэтан (2,00 г в 2,00 мл THF, 6,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут, а затем гасили 5 мл насыщенного водного NH₄Cl. Полученную смесь разбавляли 100 мл этилацетата и 30 мл воды. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением

желтого аморфного твердого вещества. Очисткой с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием MeOH в дихлорметане (от 0% до 15%) получали требуемый продукт в виде желтого аморфного твердого вещества (1,21 г, 63,4%). ЖХМС для $C_{21}H_{22}BrN_4O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=489,0$, 491,0; Получено: 489,1, 491,1. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,20 (с, 1H), 8,03 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,71 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,61 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,14 (с, 1H), 4,42 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 2,14 (м, 2H), 1,84 (м, 2H), 1,71 (д, $J=9,5$ Гц, 2H), 1,69 (м, 1H), 1,52 (м, 2H), 1,28 (м, 1H).

Стадия 6. 1-Циклогексил-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-6-(фенилсульфонил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он



Раствор 7-бром-1-циклогексил-3-метил-6-(фенилсульфонил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она (150,0 мг, 306,8 мкмоль) и 4-(метилсульфонил)-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)пиперидина (промежуточное соединение 1, 190,0 мг, 500,0 мкмоль) в диоксане/воде (5:1, 6 мл) обрабатывали карбонатом калия (100 мг, 724,5 мкмоль) и аддуктом [1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]палладия (II) дихлорметана (25 мг, 31,0 мкмоль) при комнатной температуре, а затем перемешивали при 100°C в течение 30 минут. Реакционную смесь затем разбавляли метанолом (25 мл), фильтровали и концентрировали. Очисткой с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием MeOH в дихлорметане (от 0% до 15%) получали требуемый продукт в виде желтого аморфного твердого вещества (162,0 мг, 80,0%). ЖХМС для $C_{34}H_{40}N_5O_5S_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=662,2$; Получено: 662,2. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,21 (с, 1H), 7,81 (д, $J=7,8$ Гц, 4H), 7,68-7,62 (м, 3H), 7,54 (т, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,12 (с, 1H), 4,45 (с, 2H), 4,34 (т, $J=9,6$ Гц, 1H), 3,49-3,40 (м, 3H), 3,37 (с, 3H), 3,07 (м, 2H), 3,01 (с, 3H), 2,31 (д, $J=12,8$ Гц, 2H), 2,17 (м, 2H), 1,91 (м, 2H), 1,78 (м, 4H), 1,66 (д, $J=12,8$ Гц, 1H), 1,48 (м, 2H), 1,21 (м, 1H).

Стадия 7. 1-Циклогексил-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он

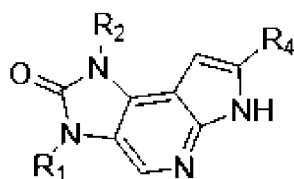
Раствор 1-циклогексил-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-6-(фенилсульфонил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она (162,0 мг, 249,9 мкмоль) в MeOH (2 мл) обрабатывали гидроксидом натрия (0,4 мл, 0,9 ммоль, 3 М в воде) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Полученную смесь разбавляли MeOH (2 мл) и подкисляли TFA (0,2 мл). Полученную смесь очищали препаративной ЖХМС (колонок XBridge C18, элюировали градиентом

ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты, при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемого продукта (101,3 мг, 63,8%) в виде соли трифторуксусной кислоты (белое твердое вещество). ЖХМС для $C_{28}H_{36}N_5O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=522,2$; Получено: 522,2. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 12,46 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,11 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,61 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,23 (с, 1H), 4,49 (т, J=9,6 Гц, 1H), 4,38 (с, 2H), 3,58 (д, J=11,8 Гц, 2H), 3,42 (м, 1H), 3,41 (с, 3H), 3,04 (м, 2H), 3,00 (с, 3H), 2,38-2,23 (м, 4H), 1,96-1,79 (м, 6H), 1,77 (д, J=12,1 Гц, 1H), 1,59 (м, 2H), 1,36 (м, 1H).

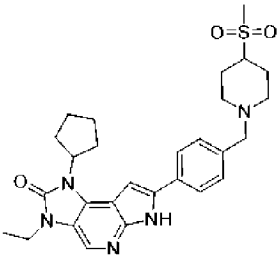
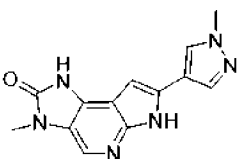
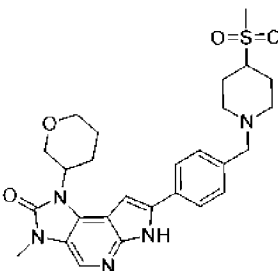
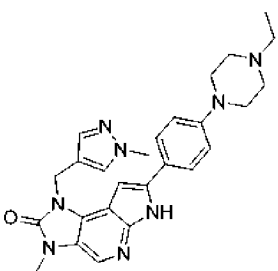
Примеры 11-17.

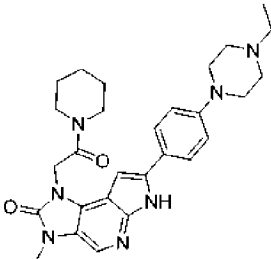
Примеры 11-17 в таблице 3 получали согласно процедурам, описанным в примере 10, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов.

Таблица 3.

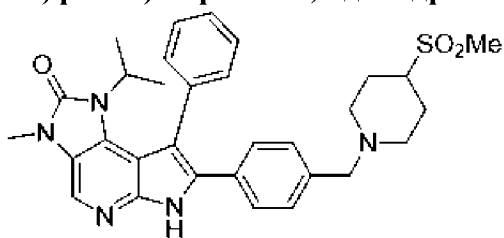


Пр. №	Название	Структура	ЖХМС [M+H] ⁺	¹ H ЯМР
11	1-(<i>трет</i> -Бутил)-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		496,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,45 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,11 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,61 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,12 (с, 1H), 4,38 (с, 2H), 3,57 (д, J=10,9 Гц, 2H), 3,42 (м, 1H), 3,04 (м, 2H), 3,00 (с, 3H), 2,27 (д, J=10,9 Гц, 2H), 1,90 (м, 2H), 1,86 (с, 9H).
12	1-Циклогексил-3-метил-7-(1-((метилсульфонил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		429,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,45 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 4,49 (с, 2H), 4,46 (т, J=10,0 Гц, 1H), 3,41 (с, 3H), 3,07 (с, 3H), 2,28 (м,

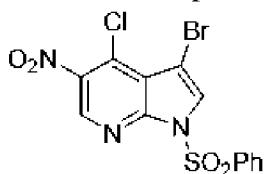
				2H), 1,91 (д, J=11,0 Гц, 2H), 1,84 (д, J=11,0 Гц, 2H), 1,75 (д, J=11,7 Гц, 1H), 1,56 (м, 2H), 1,38 (м, 1H).
13	1-Циклопентил-3-этил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		522,3	
14	3-Метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		269,1	
15	3-Метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		524,2	
16	7-(4-(4-Этилпиперазин-1-ил)фенил)-3-метил-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-3,6-		471,3	

	дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он			
17	7-(4-(4-Этилпиперазин-1-ил)фенил)-3-метил-1-(2-оксо-2-(пиперидин-1-ил)этил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		502,3	

Пример 18. 1-Изопропил-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-8-фенил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он

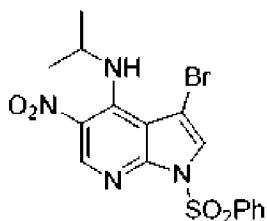


Стадия 1. 3-Бром-4-хлор-5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин



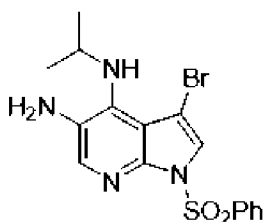
К раствору 4-хлор-5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (5,00 г, 14,8 ммоль; eNovation Chemicals, D572641) в сухом диметилформамиде (30 мл) при комнатной температуре добавляли N-бромсукцинимид (5,00 г, 28,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 60 минут при 60°C. Желтую реакционную смесь охлаждали до 0°C и поддерживали при той же температуре в течение 6 часов. Полученный осадок собирали с использованием фильтрации, а затем промывали гексанами с получением требуемого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (5,35 г, 87,2%). ЖХМС для $C_{13}H_8BrClN_3O_4S$ ($M+H$)⁺: $m/z=415,9$, 417,9; Получено: 415,9, 417,9. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9,06 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,19 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,80 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,68 (т, J=7,8 Гц, 2H).

Стадия 2. 3-Бром-N-изопропил-5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин



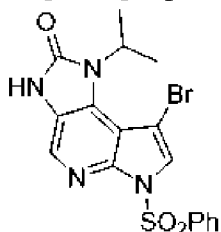
Раствор 3-бром-4-хлор-5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридина (5,00 г, 12,0 ммоль) в изопропиловом спирте (40 мл) при комнатной температуре обрабатывали изопропиламином (2,50 г, 43,3 ммоль) и перемешивали при 80°C в течение 30 минут. Желтую реакционную смесь охлаждали до 0°C и поддерживали при 0°C в течение 6 часов. Полученный осадок собирали фильтрацией, а затем промывали гексанами с получением требуемого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (4,51 г, 85,6%). ЖХМС для $C_{16}H_{16}BrN_4O_4S$ ($M+H$)⁺: $m/z=439,0$, 441,0; Получено: 439,0, 441,0. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,74 (с, 1H), 8,16 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 8,15 (с, 1H), 7,80 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,68 (т, $J=7,8$ Гц, 2H), 3,86 (м, 1H), 3,31 (с, 1H), 1,19 (д, $J=6,3$ Гц, 6H).

Стадия 3. 3-Бром-N⁴-изопропил-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4,5-диамин



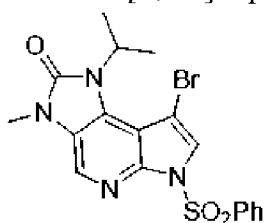
Раствор 3-бром-N-изопропил-5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-амин (4,70 г, 10,7 ммоль) в THF/MeOH/H₂O (1:1:1, 60 мл) обрабатывали железным порошком (4,50 г, 80,5 ммоль) и хлоридом аммония (4,50 г, 84,9 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и водой (50 мл), затем фильтровали. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением темного аморфного твердого вещества (4,32 г, 98,1%). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС для $C_{16}H_{18}BrN_4O_4S$ ($M+H$)⁺: $m/z=409,0$, 411,0; Получено: 409,0, 411,0.

Стадия 4. 8-Бром-1-изопропил-6-(фенилсульфонил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2(1H)-он



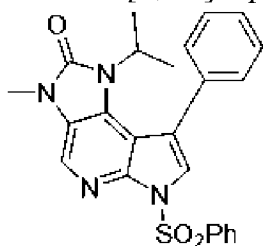
Раствор неочищенного 3-бром-N⁴-изопропил-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4,5-диамина (4,32 г, 10,5 ммоль) в сухом ацетонитриле (80 мл) обрабатывали 1,1'-карбонилдимидазолом (4,50 г, 27,8 ммоль) при комнатной температуре, а затем перемешивали в течение 12 часов. Полученную смесь разбавляли этилацетатом (500 мл), THF (100 мл) и водой (200 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (200 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением темного аморфного твердого вещества (4,19 г, 91,7%). Неочищенный продукт переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. ЖХМС для C₁₇H₁₆BrN₄O₃S (M+H)⁺: m/z=435,0, 437,0; Получено: 435,0, 437,0.

Стадия 5. 8-Бром-1-изопропил-3-метил-6-(фенилсульфонил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он



Раствор неочищенного 8-бром-1-изопропил-6-(фенилсульфонил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она (4,19 г, 9,63 ммоль) в сухом диметилформамиде (80 мл) обрабатывали 60% NaN в минеральном масле (0,80 г, 20,0 ммоль) при 0°C, а затем перемешивали в течение 30 минут при 0°C. Полученную смесь обрабатывали MeI (3,00 г, 21,1 ммоль) при 0°C и перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Реакцию гасили водой (20 мл) при 0°C и разбавляли этилацетатом (500 мл) и водой (100 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (200 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением темного аморфного твердого вещества. Очисткой с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием MeOH в дихлорметане (от 0% до 15%) получали требуемый продукт в виде желтого аморфного твердого вещества (1,82 г, 42,2%). ЖХМС для C₁₈H₁₈BrN₄O₃S (M+H)⁺: m/z=449,0, 451,0; Получено: 449,0, 451,0. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,26 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,14 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,73 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,63 (т, J=7,8 Гц, 2H), 5,50 (м, 1H), 3,36 (с, 3H), 1,53 (д, J=6,6 Гц, 6H).

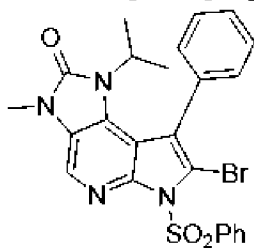
Стадия 6. 1-Изопропил-3-метил-8-фенил-6-(фенилсульфонил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он



Раствор 8-бром-1-изопропил-3-метил-6-(фенилсульфонил)-3,6-

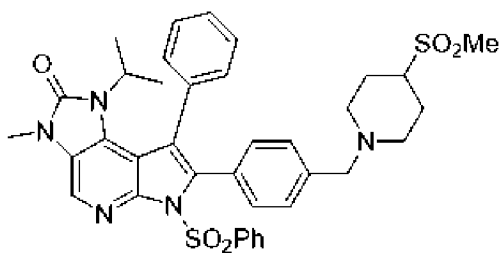
дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она (0,300 г, 0,668 ммоль) и фенилбороновой кислоты (0,122 ммоль, 0,100 ммоль) в диоксане/воде (5:1, 6 мл) обрабатывали карбонатом калия (0,200 г, 1,449 ммоль) и аддуктом [1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]палладия (II) дихлорметана (25 мг, 31 мкмоль) при комнатной температуре, а затем перемешивали при 100°C в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли метанолом (20 мл), фильтровали и концентрировали. Очисткой с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием MeOH в дихлорметане (от 0% до 15%) получали требуемый продукт в виде желтого аморфного твердого вещества (0,205 г, 68,7%). ЖХМС для $C_{24}H_{23}N_4O_3S$ (M+H)⁺: m/z=447,1; Получено: 447,2. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,25 (с, 1H), 8,19 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,82 (с, 1H), 7,74 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,65 (т, J=7,8 Гц, 2H), 7,54-7,43 (м, 5H), 3,57 (м, 1H), 3,35 (с, 3H), 1,04 (д, J=6,6 Гц, 6H).

Стадия 7. 7-Бром-1-изопропил-3-метил-8-фенил-6-(фенилсульфонил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он



Раствор 1-изопропил-3-метил-8-фенил-6-(фенилсульфонил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она (0,200 г, 0,448 ммоль) в сухом THF (3 мл) обрабатывали раствором диизопропиламида лития (0,5 мл, 1,0 ммоль, 2 М в THF/гептане/этилбензоле) [Sigma-Aldrich, 361798] при -78°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут перед добавлением 1,2-дибромтетрахлорэтана (0,250 г в 0,5 мл THF, 0,777 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут, а затем гасили насыщенным водным NH₄Cl (5 мл). Полученную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и водой (5 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением желтого аморфного твердого вещества. Очисткой с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием MeOH в дихлорметане (от 0% до 15%) получали требуемый продукт в виде желтого аморфного твердого вещества (0,182 г, 0,345 ммоль, 77,0%). ЖХМС для $C_{24}H_{22}BrN_4O_3S$ (M+H)⁺: m/z=525,1, 527,1; Получено: 525,0, 527,0. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,25 (с, 1H), 8,13 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,76 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,67 (т, J=7,8 Гц, 2H), 7,58-7,50 (м, 3H), 7,41 (д, J=6,3 Гц, 2H), 3,35 (с, 3H), 3,27 (м, 1H), 0,95 (д, J=6,6 Гц, 6H).

Стадия 8. 1-Изопропил-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-8-фенил-6-(фенилсульфонил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он



Раствор 7-бром-1-изопропил-3-метил-8-фенил-6-(фенилсульфонил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она (30,0 мг, 57,1 мкмоль) и 4-(метилсульфонил)-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)пиперидина (промежуточное соединение 1, 38,0 мг, 72,4 мкмоль) в диоксане/воде (5:1, 2 мл) обрабатывали карбонатом калия (20 мг, 144,9 мкмоль) и аддуктом [1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]палладия (II) дихлорметана (5 мг, 6,2 мкмоль) при комнатной температуре, а затем перемешивали при 100°C в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли метанолом (5 мл), фильтровали и концентрировали. Очисткой с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием MeOH в дихлорметане (от 0% до 15%) получали требуемый продукт в виде желтого аморфного твердого вещества (27,0 мг, 38,7 мкмоль, 52,4%). ЖХМС для $C_{37}H_{40}N_5O_5S_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=698,2$; Получено: 698,3. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,26 (с, 1H), 8,00 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,73 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,63 (т, J=8,1 Гц, 2H), 7,54 (д, J=6,6 Гц, 2H), 7,43 (д, J=6,6 Гц, 2H), 7,35-7,30 (м, 5H), 4,32 (с, 2H), 3,51 (м, 2H), 3,38 (м, 2H), 3,35 (с, 3H), 2,99 (с, 3H), 2,98 (м, 2H), 2,26 (д, J=11,3 Гц, 2H), 1,86 (м, 2H), 0,95 (д, J=6,6 Гц, 6H).

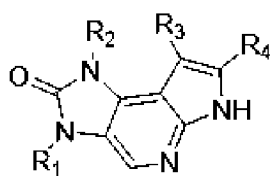
Стадия 9. 1-Изопропил-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-8-фенил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он

Раствор 1-изопропил-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-8-фенил-6-(фенилсульфонил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она (27,0 мг, 38,7 мкмоль) в MeOH (2 мл) обрабатывали гидроксидом натрия (0,3 мл, 0,9 ммоль, 3 М в воде) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Полученную смесь разбавляли MeOH (2 мл) и подкисляли трифторуксусной кислотой (TFA, 0,2 мл). Полученную смесь очищали препаративной ЖХМС (колонок XBridge C18, элюировали градиентом ацетонитрила в воде с 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемого продукта (16,5 мг, 24,6 мкмоль, 63,6%) в виде соли трифторуксусной кислоты, белого твердого вещества. ЖХМС для $C_{31}H_{36}N_5O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=558,3$; Получено: 558,3. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 12,37 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,55-7,37 (м, 9H), 4,25 (с, 2H), 3,51 (д, J=11,3 Гц, 2H), 3,42 (м, 2H), 3,38 (с, 3H), 2,98 (с, 3H), 2,96 (м, 2H), 2,24 (д, J=11,3 Гц, 2H), 1,84 (м, 2H), 1,04 (д, J=6,6 Гц, 6H).

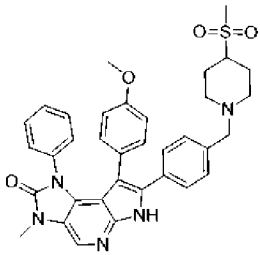
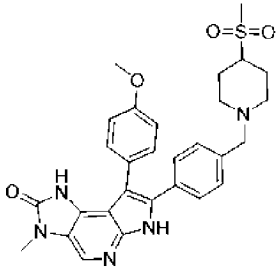
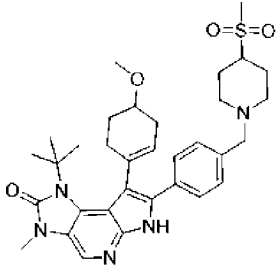
Примеры 19-74.

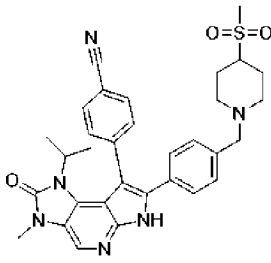
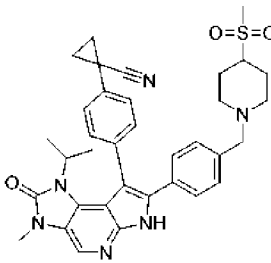
Примеры 19-74 в таблице 4 получали согласно процедурам, описанным в примере 18, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов.

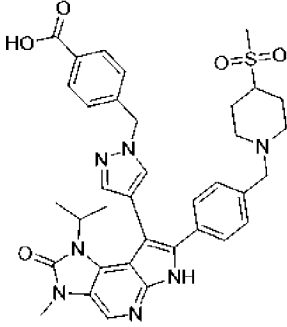
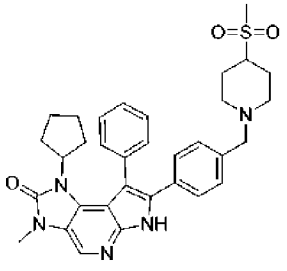
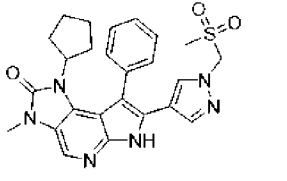
Таблица 4.

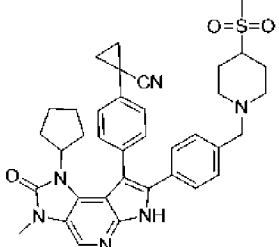
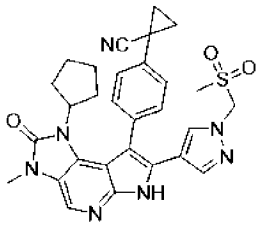
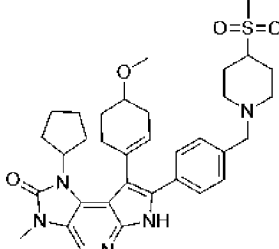


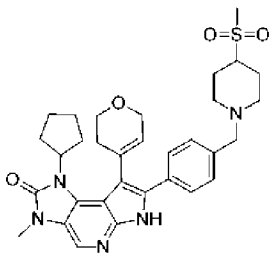
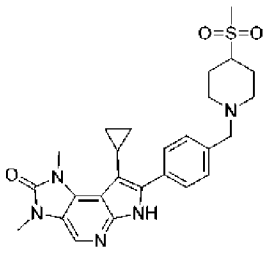
Пр. №	Название	Структура	ЖХМС [M+H] ⁺	¹ H ЯМР
19	1-Циклогексил-8-(4-метоксифенил)-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		628,3	
20	1-Изобутил-8-(4-метоксифенил)-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		602,3	
21	1-Циклобутил-8-(4-метоксифенил)-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		600,3	

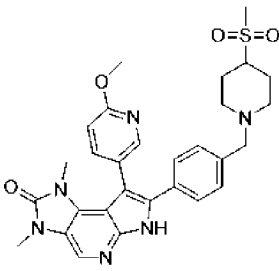
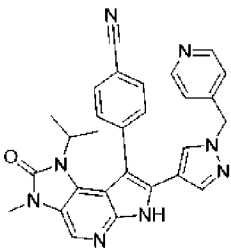
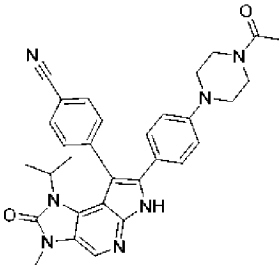
	дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он			
22	8-(4-Метоксифенил)-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-1-фенил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		622,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,23 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,34 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,25 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,06-6,94 (м, 5H), 6,70 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,37 (д, J=8,5 Гц, 2H), 4,23 (с, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,49 (с, 3H), 3,46 (м, 1H), 3,38 (м, 2H), 2,99 (с, 3H), 2,97 (м, 2H), 2,23 (д, J=11,3 Гц, 2H), 1,84 (м, 2H)
23	8-(4-Метоксифенил)-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		546,2	
24	1-(<i>трет</i> -Бутил)-8-(4-метоксициклогекс-1-ен-1-ил)-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		606,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,95 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,00 (м, 1H), 7,72 (д, J=7,7 Гц, 2H), 7,57 (д, J=7,7 Гц, 2H), 5,55 (с, 1H),

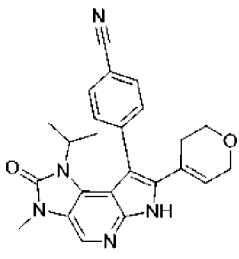
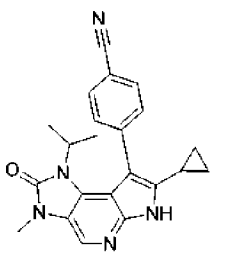
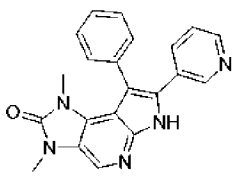
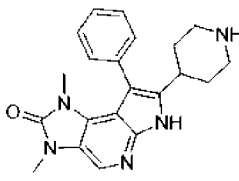
	пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он			4,35 (с, 2H), 3,64-3,52 (ушир. с, 5H), 3,31 (с, 3H), 3,05 (м, 2H), 3,01 (с, 3H), 2,29 (м, 2H), 2,18 (м, 2H), 2,08 (м, 2H), 1,87 (м, 4H), 1,69 (м, 1H), 1,58 (с, 9H).
25	4-(1-Изопропил-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-ил)бензонитрил		583,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,43 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,98 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,67 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,43 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,38 (д, J=8,5 Гц, 2H), 4,27 (с, 2H), 3,57 (м, 4H), 3,38 (с, 3H), 2,99 (с, 3H), 2,97 (м, 2H), 2,24 (д, J=11,3 Гц, 2H), 1,84 (м, 2H), 1,07 (д, J=6,6 Гц, 6H).
26	1-(4-(1-Изопропил-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-ил)фенил)циклопропан-1-карбонитрил		623,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,28 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,49-7,39 (м, 8H), 4,26 (с, 2H), 3,37 (с, 3H), 3,30-3,23 (м, 4H), 2,99 (с, 3H), 2,97 (м, 2H), 2,23 (д, J=11,7 Гц, 2H), 1,87 (м, 2H), 1,84 (м, 2H), 1,55 (м, 2H), 1,02 (д, J=6,6 Гц, 6H).

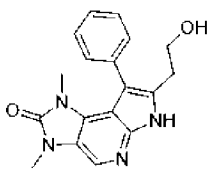
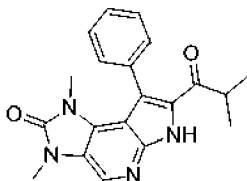
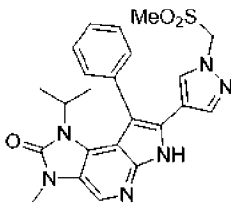
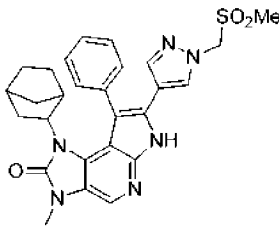
27	4-((4-(1-Изопропил-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)бензойная кислота		682,3	
28	1-Циклопентил-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-8-фенил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		584,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,34 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,55-7,36 (м, 9H), 4,25 (с, 2H), 3,41-3,34 (м, 4H), 3,38 (с, 3H), 2,96 (с, 3H), 2,97 (м, 2H), 2,23 (д, J=11,7 Гц, 2H), 1,98 (м, 2H), 1,84 (м, 2H), 1,57 (м, 2H), 1,29 (м, 2H), 0,98 (м, 2H).
29	1-Циклопентил-3-метил-7-(1-((метилсульфонил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-8-фенил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		491,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,25 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,59-7,54 (м, 3H), 7,46 (м, 2H), 7,28 (м, 1H), 5,71 (с, 2H), 3,69 (м, 1H), 3,38 (с, 3H), 2,96 (с, 3H), 1,97 (м, 2H), 1,55 (м, 2H), 1,28 (м, 2H), 0,96 (м,

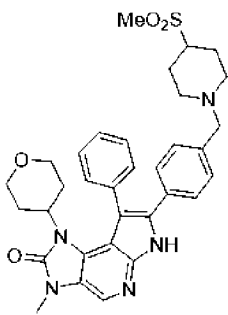
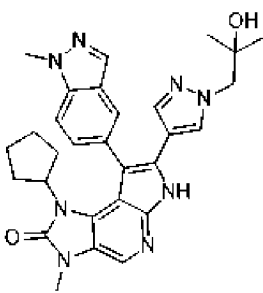
				2H).
30	1-(4-(1- Циклопентил-3- метил-7-(4-((4- (метилсульфонил) пиперидин-1- ил)метил)фенил)- 2-оксо-1,2,3,6- тетрагидроимидаз о[4,5- d]пирроло[2,3- b]пиридин-8- ил)фенил)циклопропан-1- карбонитрил		649,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,31 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,53-7,26 (м, 8H), 4,24 (с, 2H), 3,58-3,41 (м, 4H), 3,39 (с, 3H), 3,37 (м, 2H), 2,99 (с, 3H), 2,97 (м, 2H), 2,23 (м, 2H), 1,99 (м, 2H), 1,87 (м, 2H), 1,60 (м, 2H), 1,55 (м, 2H), 1,27 (м, 2H), 0,96 (м, 2H).
31	1-(4-(1- Циклопентил-3- метил-7-(1- (метилсульфонил))метил)-1H- пиразол-4-ил)-2- оксо-1,2,3,6- тетрагидроимидаз о[4,5- d]пирроло[2,3- b]пиридин-8- ил)фенил)циклопропан-1- карбонитрил		556,2	
32	1-Циклопентил-8-(4- метоксициклогекс-1-ен-1-ил)-3- метил-7-(4-((4- (метилсульфонил)		618,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,09 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,00 (м, 1H), 7,86 (м, 1H), 7,58 (м, 1H), 7,54 (м, 1H), 5,23 (м, 1H), 4,36

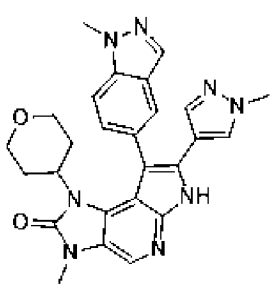
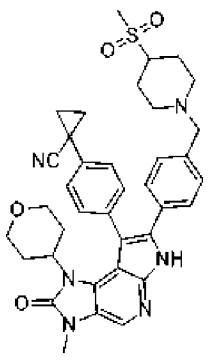
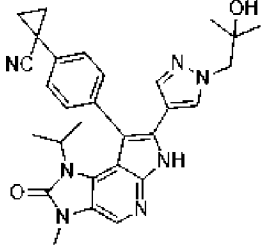
	пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он			(с, 2H), 3,70-3,63 (м, 5H), 3,38 (с, 6H), 3,05 (м, 2H), 2,96 (с, 3H), 2,38-2,21 (м, 7H), 2,05-1,74 (м, 8H), 1,71 -1,51 (м, 3H)
33	1-Циклопентил-8-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		590,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,23 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,89 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,60 (д, J=7,8 Гц, 2H), 6,09 (с, 1H), 5,28 (м, 1H), 4,37 (с, 2H), 3,85 (м, 2H), 3,59 (м, 2H), 3,43 (м, 2H), 3,41 (с, 3H), 3,05 (м, 2H), 3,01 (с, 3H), 2,39 (м, 2H), 2,28 (д, J=10,9 Гц, 2H), 2,15 (м, 3H), 1,95-1,82 (м, 6H), 1,66 (м, 2H)
34	8-Циклопропил-1,3-диметил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		494,2	

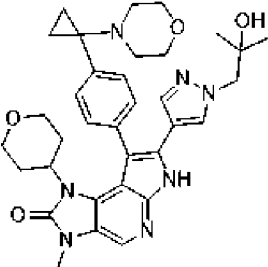
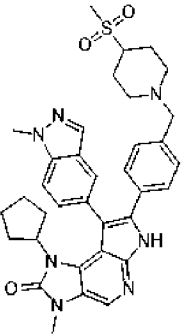
35	8-(6-Метоксипиридин-3-ил)-1,3-диметил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		561,2	
36	4-(1-Изопропил-3-метил-2-оксо-7-(1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-ил)бензонитрил		489,2	
37	4-(7-(4-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)фенил)-1-изопропил-3-метил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-ил)бензонитрил		534,3	

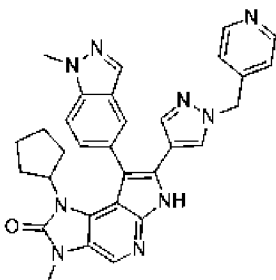
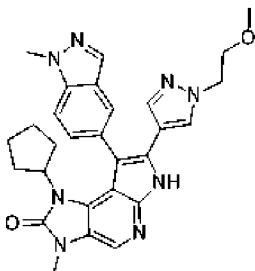
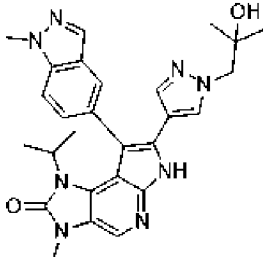
38	4-(7-(3,6-Дигидро-2Н-пиран-4-ил)-1-изопропил-3-метил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-ил)бензонитрил		414,2	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,02 (с, 1Н), 8,14 (с, 1Н), 7,95 (д, J=7,6 Гц, 2Н), 7,65 (д, J=7,6 Гц, 2Н), 5,90 (с, 1Н), 4,07 (м, 2Н), 3,63 (м, 1Н), 3,35 (с, 3Н), 3,32 (м, 2Н), 2,08 (м, 2Н), 1,03 (д, J=6,6 Гц, 6Н)
39	4-(7-(3,6-Дигидро-2Н-пиран-4-ил)-1-изопропил-3-метил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-ил)бензонитрил		372,2	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,59 (с, 1Н), 8,07 (с, 1Н), 7,98 (д, J=7,6 Гц, 2Н), 7,65 (д, J=7,6 Гц, 2Н), 3,55 (м, 1Н), 3,35 (с, 3Н), 1,76 (м, 1Н), 1,07 (д, J=6,6 Гц, 6Н), 0,94 (м, 2Н), 0,89 (м, 2Н)
40	1,3-Диметил-8-фенил-7-(пиридин-3-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1Н)-он		356,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,57 (с, 1Н), 8,57 (с, 1Н), 8,58 (с, 1Н), 8,50 (д, J=5,5 Гц, 1Н), 8,30 (с, 1Н), 7,85 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 7,52-7,45 (м, 5Н), 3,43 (с, 3Н), 2,62 (с, 3Н)
41	1,3-Диметил-8-фенил-7-(пиперидин-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1Н)-он		362,2	

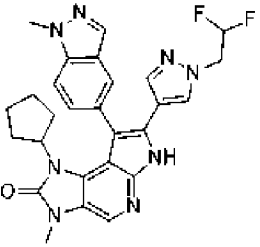
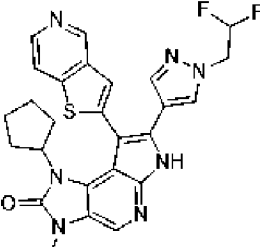
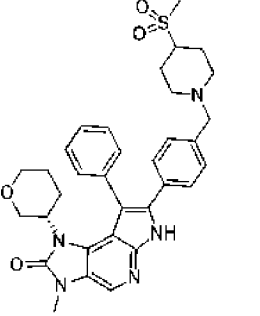
	ОН			
42	7-(2-Гидроксиэтил)-1,3-диметил-8-фенил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		323,1	
43	7-Изобутирил-1,3-диметил-8-фенил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		349,2	
44	1-Изопропил-3-метил-7-(1-((метилсульфонил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-8-фенил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		465,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,36 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,59-7,54 (м, 3H), 7,46 (м, 2H), 7,29 (м, 1H), 5,73 (с, 2H), 3,53 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 2,97 (с, 3H), 1,03 (д, J=6,7 Гц, 6H).
45	1-(Бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-метил-7-(1-((метилсульфонил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-8-фенил-3,6-дигидроимидазо[4		517,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,30 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,59-7,54 (м, 3H), 7,46 (м, 2H), 7,11 (с, 1H), 5,69 (с, 2H), 3,72 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 2,97 (с, 3H), 2,16 (с, 1H), 2,08 (с, 1H),

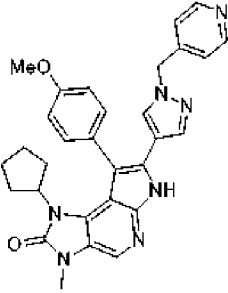
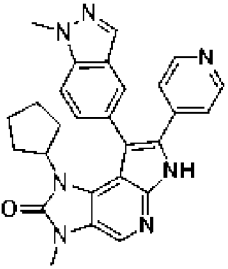
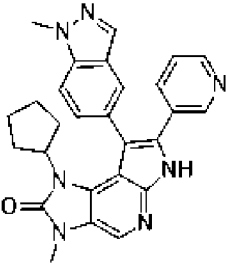
	,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он			1,75 (м, 1H), 1,29 (т, J=8,9 Гц, 1H), 1,18 (м, 1H), 1,08 (м, 2H), 0,96 (д, J=9,4 Гц, 1H), 0,39 (м, 1H), 0,29 (м, 1H).
46	3-Метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-8-фенил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		600,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,37 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,55 (м, 3H), 7,48 (м, 2H), 7,36 (м, 4H), 4,25 (с, 2H), 3,64 (д, J=6,5 Гц, 2H), 3,50 (м, 3H), 3,40 (д, 3H), 3,39 (м, 1H), 2,99 (с, 3H), 2,97 (м, 2H) 2,41 (м, 4H), 2,24 (д, J=13,1 Гц, 2H), 1,84 (м, 2H), 1,21 (м, 2H)
47	1-Циклопентил-7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		525,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,42 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,84 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,42 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,87 (с, 2H), 3,51 (м, 1H), 3,36 (с, 3H), 1,96 (м, 1H), 1,83 (м, 1H), 1,41 (м, 1H), 1,29 (м, 1H), 1,22 (м, 1H), 1,07 (м, 1H), 0,95 (с, 6H), 0,60 (м, 1H), 0,14 (м, 1H)

48	3-Метил-8-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1Н)-он		483,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,13 (с, 1H), 8,12 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,86 (м, 2H), 7,43 (м, 2H), 7,00 (с, 1H), 4,16 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 3,53 (м, 1H), 3,43-3,30 (м, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,37 (м, 1H), 2,27 (м, 1H), 1,98 (м, 1H), 1,50 (м, 1H), 1,17 (м, 1H), 1,09 (м, 1H)
49	1-(4-(3-Метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-2-оксо-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-ил)фенил)циклопропан-1-карбонитрил		665,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,36 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,51-7,47 (м, 4H), 7,40 (д, J=8,3 Гц 2H), 7,34 (д, J=8,3 Гц, 2H), 4,25 (с, 2H), 3,69 (м, 2H), 3,50 (м, 2H), 3,42 (м, 2H), 3,39 (с, 3H), 2,99 (с, 3H), 2,97 (м, 2H), 2,42 (м, 2H), 2,34 (м, 2H), 2,25 (м, 2H), 1,90 (м, 2H), 1,85 (м, 2H), 1,56 (м, 2H), 1,22 (м, 2H)
50	1-(4-(7-(1-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-2-оксо-1,2,3,6-		510,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,21 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,51 (д, J=7,5 Гц 2H), 7,45 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,18 (с, 1H), 3,91 (с, 2H), 3,45 (м,

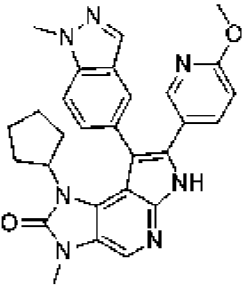
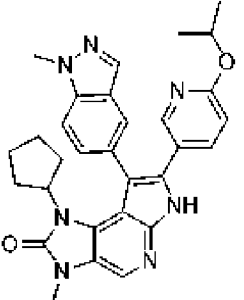
	тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-ил)фенил)циклопропан-1-карбонитрил			¹ H), 3,35 (с, 3H), 1,86 (м, 2H), 1,58 (м, 2H), 1,03 (д, J=5,7Гц, 6H), 0,99 (с, 6H)
51	7-(1-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-3-метил-8-(4-(1-морфолиноциклопропил)фенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		612,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,23 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,62 (м, 2H), 7,50 (м, 2H), 7,31 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 3,87 (с, 2H), 3,75-3,58 (м, 7H), 3,36 (с, 3H), 2,38 (м, 4H), 2,15 (м, 2H), 1,23 (м, 3H), 1,18-1,07 (м, 2H), 1,05-0,95 (м, 3H), 0,99 (с, 6H)
52	1-Циклопентил-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		638,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,32 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,81 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,51-7,46 (м, 3H), 7,35 (д, J=8,3 Гц, 2H), 4,21 (с, 2H), 4,11 (с, 3H), 3,48 (м, 2H), 3,37 (с, 3H), 3,34 (м, 2H), 2,98 (с, 3H), 2,95 (м, 2H), 2,20 (м, 2H), 1,98 (м, 1H), 1,88-1,74 (м, 3H), 1,41 (м, 1H), 1,28 (м, 1H), 1,21 (м, 1H), 1,02 (м, 1H), 0,60 (м, 1H),

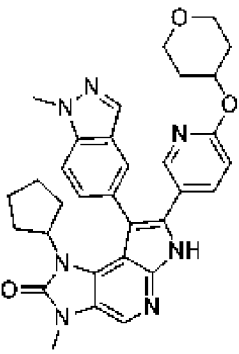
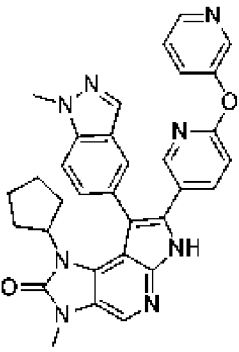
				0,10 (м, 1H)
53	1-Циклопентил-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиразол-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		544,3	
54	1-Циклопентил-7-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		511,3	
55	7-(1-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		499.3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,44 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,84 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,42 (д, J=8,9 Гц 1H), 7,04 (с, 1H), 4,14 (с, 3H), 3,87 (с, 2H), 3,51 (м, 1H), 3,36 (с, 3H), 0,96 (д, J=7,4 Гц, 3H), 0,95 (с, 6H), 0,81 (д, J=7,4 Гц, 3H)

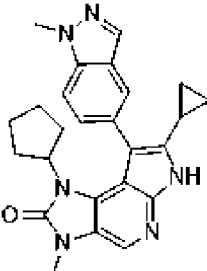
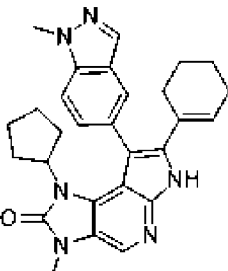
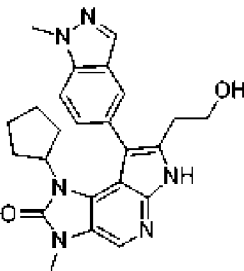
56	1-Циклопентил-7-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		517,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,21 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,85 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,42 (д, J=8,5 Гц 1H), 7,23 (с, 1H), 4,55 (м, 3H), 4,15 (с, 3H), 3,44 (м, 1H), 3,35 (с, 2H), 1,96 (м, 1H), 1,83 (м, 1H), 1,41 (м, 1H), 1,27 (м, 2H), 1,22 (м, 1H), 1,07 (м, 1H), 0,60 (м, 1H), 0,14 (м, 1H)
57	1-Циклопентил-7-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-3-метил-8-(тиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		520,2	
58	(S)-3-Метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-8-фенил-1-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-3,6-		600,3	

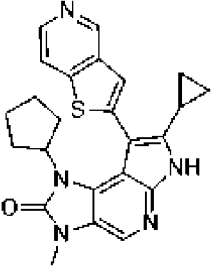
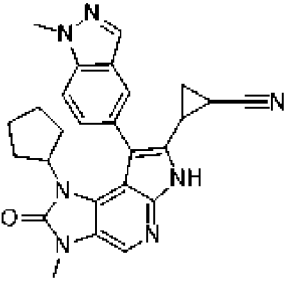
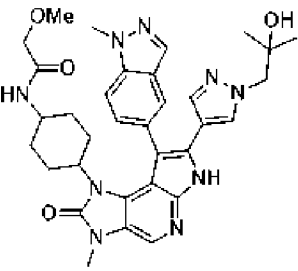
	дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он			
59	1-Циклопентил-8-(4-метоксифенил)-3-метил-7-(1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиразол-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		520,2	
60	1-Циклопентил-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(пиридин-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		464,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,76 (с, 1H), 8,61 (д, J=6,0 Гц 2H), 8,36 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,89 (д, J=8,2 Гц 1H), 7,62 (д, J=6,0 Гц, 2H), 7,51(м, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,39 (с, 3H), 3,26 (м, 1H), 1,98 (м, 1H), 1,84 (м, 1H), 1,41 (м, 1H), 1,28 (м, 1H), 1,21 (м, 1H), 1,03 (м, 1H), 0,59 (м, 1H), 0,09 (с, 1H)
61	1-Циклопентил-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(пиридин-3-ил)-3,6-дигидроимидазо[4		464,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,58 (с, 1H), 8,58 (м, 1H), 8,46 (м, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,88 (м, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,80

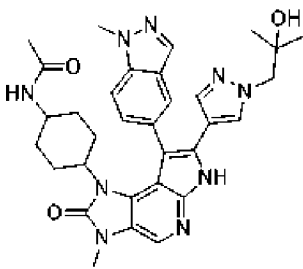
	,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он			(д, J=8,9 Гц, 1H), 7,50-7,42 (м, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,41 (м, 1H), 3,38 (с, 3H), 1,98 (м, 1H), 1,84 (м, 1H), 1,41 (м, 1H), 1,28 (м, 1H), 1,24 (м, 1H), 1,06 (м, 1H), 0,59 (м, 1H), 0,11 (с, 1H)
62	1-Изопропил-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		468,2	
63	7-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		510,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,48 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,07 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,79 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=8,8 Гц, 2,8 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=8,8 Гц, 1,2 Гц, 1H), 6,73 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 3,40 (с, 3H), 3,32 (м, 2H), 2,27 (м, 1H), 2,39 (м, 1H), 1,97 (м, 1H), 1,84 (м, 1H), 1,46 (м, 1H), 1,17 (м, 1H), 1,09 (м, 1H)

64	1-Циклопентил-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		494,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,53 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,17 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,78 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=8,6 Гц, 2,2 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=8,6 Гц, 1,5 Гц, 1H), 6,75 (д, J=8,7 Гц, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,41 (м, 1H), 3,39 (с, 3H), 1,98 (м, 1H), 1,84 (м, 1H), 1,41 (м, 1H), 1,28 (м, 1H), 1,24 (м, 1H), 1,06 (м, 1H), 0,59 (м, 1H), 0,11 (с, 1H)
65	1-Циклопентил-7-(6-изопропоксипиридин-3-ил)-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		522,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,40 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,16 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,78 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=7,6 Гц, 2,2 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=8,8 Гц, 1,8 Гц, 1H), 6,65 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,15 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,41 (м, 1H), 3,38 (с, 3H), 1,98 (м, 1H), 1,84 (м, 1H), 1,41 (м, 1H), 1,28 (м, 1H), 1,23 (дд, J=6,4 Гц, 0,9 Гц, 6H),

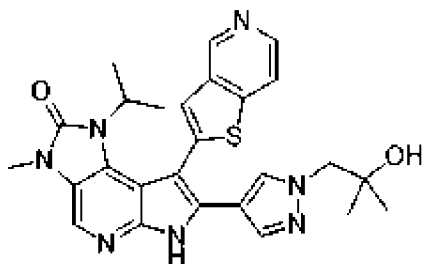
				1,06 (м, 1H), 0,59 (м, 1H), 0,11 (с, 1H)
66	1-Циклопентил-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		564,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,48 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,14 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,78 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=8,6 Гц, 2,2 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=8,6 Гц, 1,5 Гц, 1H), 6,72 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,08 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,81 (м, 2H), 3,47-3,38 (м, 3H), 3,39 (с, 3H), 2,00-1,77 (м, 4H), 1,54 (м, 2H), 1,41 (м, 1H), 1,28 (м, 1H), 1,21 (м, 1H), 1,06 (м, 1H), 0,59 (м, 1H), 0,11 (с, 1H)
67	1-Циклопентил-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(6-(пиридин-3-илокси)пиридин-3-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		557,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,44 (с, 1H), 8,48-8,43 (м, 2H), 8,24 (с, 1H), 8,12 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,82 (м, 1H), 7,78 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,66 (м, 1H), 7,53-7,43 (м, 2H), 7,09 (д, J=8,7 Гц, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,37 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 1,98 (м, 1H), 1,84 (м, 1H), 1,40 (м, 1H), 1,28 (м, 1H),

				1,21 (м, 1H), 1,03 (м, 1H), 0,58 (м, 1H), 0,11 (с, 1H)
68	1-Циклопентил-7-циклопропил-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		427,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,61 (с, 1H), 8,09 (с, 2H), 7,81 (с, 1H), 7,76 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=9,1 Гц, 0,8 Гц, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,54 (м, 1H), 3,34 (с, 3H), 1,98 (м, 1H), 1,84 (м, 1H), 1,73 (м, 1H), 1,39 (м, 1H), 1,28 (м, 1H), 1,24 (м, 1H), 1,08 (м, 1H), 0,98 (м, 2H), 0,84 (м, 2H), 0,59 (м, 1H), 0,18 (с, 1H)
69	7-(Циклогекс-1-ен-1-ил)-1-циклопентил-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		467,3	
70	1-Циклопентил-7-(2-гидроксиэтил)-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-		431,2	

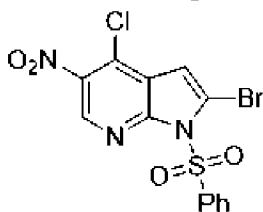
	b]пиридин-2(1H)-он			
71	1-Циклопентил-7-циклопропил-3-метил-8-(тиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		430,2	
72	2-(1-Циклопентил-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-7-ил)циклопропан-1-карбонитрил		452,2	
73	N-(4-(7-(1-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2H)-ил)циклогексил)-2-		626,3	

	метоксиацетамид			
74	N-(4-(7-(1-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2H)-ил)циклогексил)ацетамид		596,3	

Пример 75. 7-(1-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-8-(тиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он



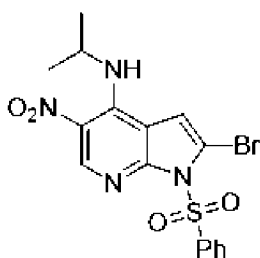
Стадия 1. 2-Бром-4-хлор-5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин



Раствор 4-хлор-5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (10,0 г, 29,6 ммоль; Affinity) в дихлорметане (100 мл) перемешивали с насыщенным бикарбонатом натрия (50 мл) в течение 10 мин. Органический слой отделяли, сушили с сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до желтого твердого вещества, которое помещали в вакуум при пониженном давлении при 50°C в течение 30 мин с получением 9,46 г 4-хлор-5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина. Раствор 4-хлор-5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (9,46 г, 28,0 ммоль) в THF (93,0 мл) при -78°C обрабатывали LDA (2 М раствор в THF/гептане/этилбензоле) (42,0 мл, 84,0 ммоль) и перемешивали при -78°C в течение 45 мин. Реакционную смесь обрабатывали 1,2-дибром-1,1,2,2-тетрахлорэтаном (18,2 г, 56,0 ммоль) в THF (93,0 мл) и перемешивали

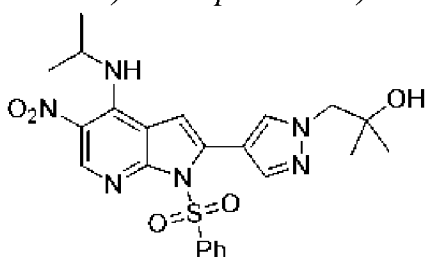
при -78°C в течение 30 мин. Реакционную смесь оставляли нагреваться до 0°C и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили 1 М HCl (100 мл), разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до неочищенного черного остатка. Очисткой с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием дихлорметана (100%) получали требуемый продукт (8,64 г, 74,0%) с чистотой 50-60%. ЖХ/МС для $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{BrClN}_3\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=415,9$, $417,9$; Получено: $415,9$, $417,9$.

Стадия 2. 2-Бром-N-изопропил-5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин



Раствор 2-бром-4-хлор-5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (2,18 г, 5,24 ммоль) и пропан-2-амин (0,893 мл, 10,5 ммоль) в дихлорметане (30,8 мл) обрабатывали основанием Хунига (2,75 мл, 15,7 ммоль) и перемешивали при 20°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного остатка. Очисткой с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием этилацетата в гексанах (от 0% до 50%) получали требуемый продукт (1,84 г, 80,0%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС для $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{BrN}_4\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=439,0$, $441,0$; Получено: $439,0$, $441,0$.

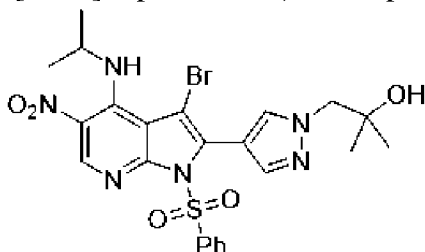
Стадия 3. 1-(4-(4-(Изопропиламино)-5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



Раствор 2-бром-N-изопропил-5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин (1,40 г, 3,19 ммоль) и 2-метил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ола (1,61 г, 6,06 ммоль) в 1,4-диоксане (31,9 мл) и воде (7,97 мл) обрабатывали карбонатом цезия (4,15 г, 12,8 ммоль) и дегазировали азотом в течение 5 мин. Реакционную смесь обрабатывали аддуктом дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]палладия (II) дихлорметана (0,416 г, 0,510 ммоль), дегазировали азотом в течение дополнительных 5 мин и перемешивали при 70°C в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и пропускали через

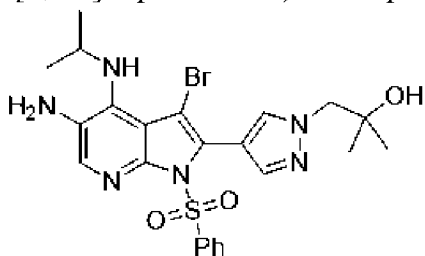
фильтр 0,45 микрон. Твердые вещества промывали этилацетатом, а фильтрат промывали соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до неочищенного остатка. Очисткой с помощью колоночной флэш-хроматографии с применением этилацетата [с 10% MeOH] в гексанах (от 0% до 100%) получали требуемый продукт (1,07 г, 67,3%). ЖХ/МС для $C_{23}H_{27}N_6O_5S$ ($M+H$)⁺: $m/z=499,2$; Получено: 499,2.

*Стадия 4. 1-(4-(3-Бром-4-(изопропиламино)-5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-пирразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол*



Раствор 1-(4-(4-(изопропиламино)-5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-пирразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (1,04 г, 2,09 ммоль) в дихлорметане (22,0 мл) по каплям обрабатывали бромом (0,215 мл, 4,17 ммоль) и перемешивали при 20°C в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили 10% $Na_2S_2O_3$ в воде (10 мл). Ледяную баню убирали и нагревали до 20°C. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (50 мл) и водой (20 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали еще дихлорметаном (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до неочищенного остатка. Очисткой с помощью колоночной флэш-хроматографии с применением этилацетата [с 5% MeOH] в гексанах (от 0% до 60%) получали требуемый продукт (1,02 г, 84,6%). ЖХ/МС для $C_{23}H_{26}BrN_6O_5S$ ($M+H$)⁺: $m/z=577,1$, 579,1; Получено: 577,1, 579,1.

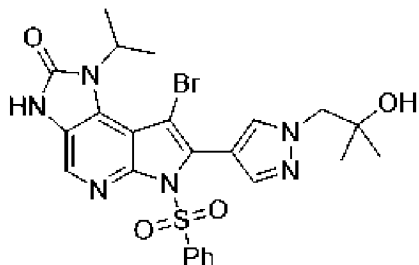
*Стадия 5. 1-(4-(5-Амино-3-бром-4-(изопропиламино)-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-пирразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол*



Суспензию 1-(4-(3-бром-4-(изопропиламино)-5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-пирразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (1,02 г, 1,77 ммоль) в этаноле (17,7 мл) обрабатывали дигидратом хлорида олова (II) (1,79 г, 7,95 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли 10% раствором карбоната калия (100 мл) и этилацетатом (75 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Водный слой отделяли и повторно экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором, сушили над сульфатом магния,

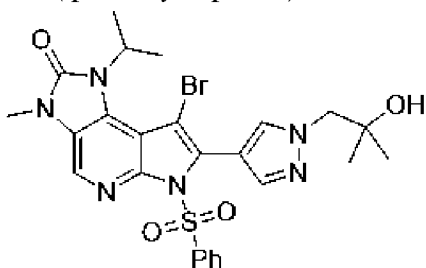
фильтровали и концентрировали с получением требуемого продукта (0,931 г, 96,3%), который использовали без дополнительной очистки. ЖХМС для $C_{23}H_{28}BrN_6O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=547,1, 549,1$; Получено: 547,1, 549,2.

Стадия 6. 8-Бром-7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-изопропил-6-(фенилсульфонил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он



Раствор 1-(4-(5-амино-3-бром-4-(изопропиламино)-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (0,931 г, 1,70 ммоль) в THF (14,2 мл) обрабатывали 1,1'-карбонилдиимидазолом (1,38 г, 8,50 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение 15 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили водой (10 мл) добавлением частями. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3х). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенной смеси. Этот материал обрабатывали 0,5 М карбонатом натрия в воде (5 мл) и 1,4-диоксане (5 мл), а затем перемешивали при 60°C в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2х). Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до неочищенного остатка. Очисткой с помощью колоночной флэш-хроматографии с применением этилацетата [с 10% MeOH] в гексанах (от 0% до 80%) получали требуемый продукт (0,328 г, 33,6%). ЖХ/МС для $C_{24}H_{26}BrN_6O_4S$ ($M+H$)⁺: $m/z=573,1, 575,1$; Получено: 573,1, 575,1.

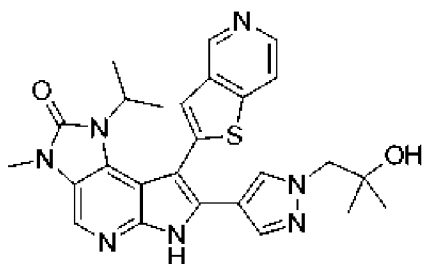
Стадия 7. 8-Бром-7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-6-(фенилсульфонил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он



Раствор 8-бром-7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-изопропил-6-(фенилсульфонил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она (0,328 г, 0,572 ммоль) в DMF (5,72 мл) обрабатывали карбонатом цезия (0,559 г, 1,72 ммоль) и перемешивали при 20°C в течение 5 мин. Реакционную смесь обрабатывали йодметаном (0,250 мл, 4,00 ммоль) и перемешивали при 20°C в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3х). Объединенные органические

экстракты промывали водой (3х), промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до неочищенного остатка. Очисткой с помощью колоночной флэш-хроматографии с применением этилацетата [с 10% MeOH] в гексанах (от 0% до 80%) получали требуемый продукт (0,330 г, 98,2%). ЖХ/МС для $C_{25}H_{28}BrN_6O_4S$ ($M+H$)⁺: $m/z=587,1$, 589,1; Получено: 587,1, 589,1.

*Стадия 8. 7-(1-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-8-(тиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2(1Н)-он*

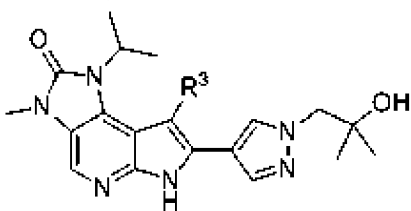


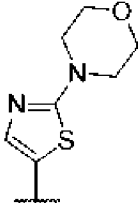
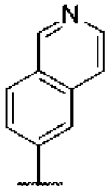
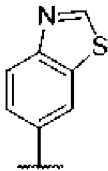
Смесь 8-бром-7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-6-(фенилсульфонил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2(1Н)-она (0,008 г, 0,014 ммоль), тиено[3,2-*c*]пиридин-2-илбороновой кислоты (7,31 мг, 0,041 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (2,360 мг, 2,043 мкмоль) в 1,4-диоксане (0,227 мл) и 1,0 н карбоната натрия в воде (0,068 мл, 0,034 ммоль) дегазировали азотом в течение 5 мин и перемешивали в закупоренном сосуде при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, пропускали через фильтр 0,45 микрон и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали до желтого масла и помещали в вакуум при пониженном давлении в течение 30 мин. Этот материал растворяли в метаноле (0,60 мл), обрабатывали 3,0 н гидроксидом калия в воде (0,272 мл, 0,817 ммоль) и перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли трифторуксусной кислотой (0,084 мл, 1,089 ммоль), а затем метанолом и водой. Этот материал очищали препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюировали градиентом ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислотой, при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемого продукта (1,4 мг, 13,7%). ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,56 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 8,71 (д, J=6,2 Гц, 1H), 8,63 (д, J=6,1 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 3,92 (с, 2H), 3,69 (гепт., J=6,8 Гц, 1H), 3,37 (с, 3H), 1,05 (д, J=6,8 Гц, 6H), 0,96 (с, 6H). ЖХМС для $C_{26}H_{28}N_7O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=502,1$; Получено: 502,1.

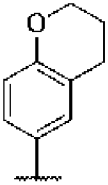
Примеры 76-79.

Примеры 76-79 в таблице 5 получали согласно процедурам, описанным в примере 88, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов.

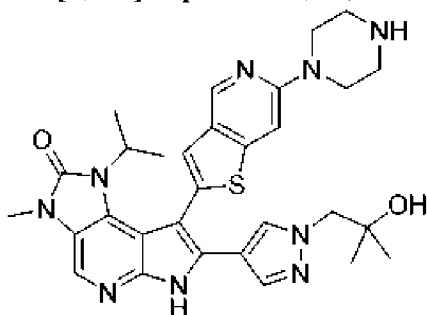
Таблица 5.



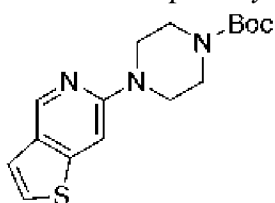
Пр. №	Название	R ³	ЖХМС [M+H] ⁺	¹ H ЯМР Спектр
76	7-(1-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-8-(2-морфолинотиазол-5-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		537,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,34 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 4,21-4,10 (м, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,78-3,71 (м, 4H), 3,47-3,40 (м, 4H), 3,36 (с, 3H), 1,29 (с, 6H), 1,04 (с, 6H).
77	7-(1-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил)-1-изопропил-8-(изохинолин-6-ил)-3-метил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		496,3	
78	8-(Бензо[d]тиазол-6-ил)-7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		502,2	

79	8-(Хроман-6-ил)-7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		501,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,13 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,13-7,06 (м, 2H), 6,93-6,86 (м, 1H), 4,22 (т, J=5,3 Гц, 2H), 3,94 (с, 2H), 3,75-3,63 (м, 1H), 3,36 (с, 3H), 2,82-2,69 (м, 2H), 2,03-1,90 (м, 2H), 1,09 (т, J=6,4 Гц, 6H), 1,02 (д, J=2,0 Гц, 6H).
----	--	---	-------	--

Пример 80. 7-(1-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-8-(6-(пиперазин-1-ил)тиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он



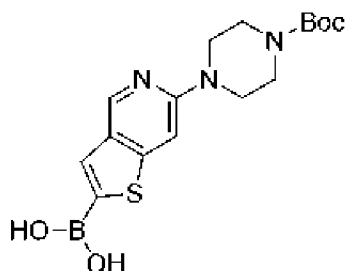
Стадия 1. трет-Бутил-4-(тиено[3,2-с]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилат



Смесь 6-хлортиено[3,2-с]пиридина (0,025 г, 0,147 ммоль), *трет*-бутил-пиперазин-1-карбоксилата (0,082 г, 0,442 ммоль) и хлор-(2-дициклогексилфосфин-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (RuPhos Pd G2) (0,011 г, 0,015 ммоль) в 1,4-диоксане (1,47 мл) дегазировали азотом в течение 5 мин, обрабатывали трет-бутоксидом натрия (0,071 г, 0,737 ммоль), дегазировали азотом в течение дополнительных 5 мин и перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, пропускали через фильтр 0,45 микрон и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали до желтого масла. Очисткой с помощью колоночной флэш-хроматографии с применением этилацетата [с 10% MeOH] в гексанах

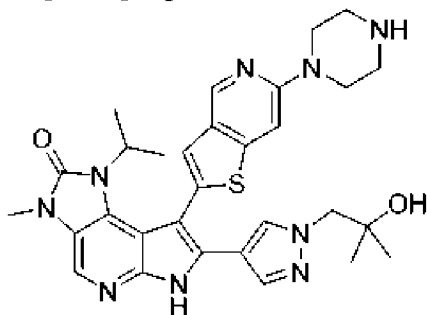
(от 0% до 100%) получали требуемый продукт (0,035 г, 74,3%). ЖХ/МС для $C_{16}H_{22}N_3O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=320,1$; Получено: 320,3.

Стадия 2. (6-(4-(трет-Бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)тиено[3,2-с]пиридин-2-ил)бороновая кислота



Раствор трет-бутил-4-(тиено[3,2-с]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,018 г, 0,056 ммоль) в THF (0,564 мл) при -78°C обрабатывали по каплям 1,6 М н-бутиллитием в гексанах (0,053 мл, 0,085 ммоль) и перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Реакционную смесь обрабатывали триизопропилборатом (0,020 мл, 0,085 ммоль), перемешивали при -78°C в течение 10 мин и перемешивали при к. т. в течение 75 мин. Реакционную смесь разбавляли 1,0 н HCl в воде (0,085 мл, 0,085 ммоль) и водой. Смесь концентрировали до белого твердого вещества и помещали в вакуум при пониженном давлении в течение 6 ч с получением требуемого продукта, который использовали сразу без очистки. ЖХ/МС для $C_{16}H_{23}BN_3O_4S$ ($M+H$)⁺: $m/z=364,1$; Получено: 364,1.

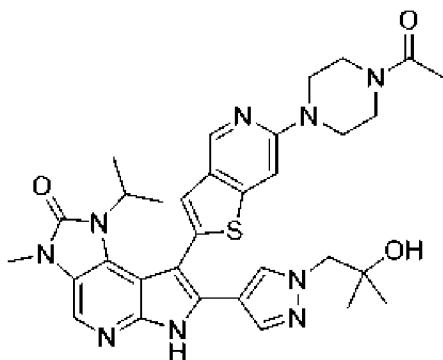
Стадия 3. 7-(1-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-1Н-тиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-8-(6-(пиперазин-1-ил)тиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он



Раствор 8-бром-7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пирразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-6-(фенилсульфонил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она (0,012 г, 0,020 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (0,004 г, 3,46 мкмоль), (6-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)тиено[3,2-с]пиридин-2-ил)бороновой кислоты (0,020 г, 0,056 ммоль) в 1,4-диоксане (0,584 мл) и 1,0 н карбоната натрия в воде (0,102 мл, 0,051 ммоль) дегазировали азотом в течение 5 мин и перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, пропускали через фильтр 0,45 микрон и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали до желтого масла и помещали в вакуум при пониженном давлении на 30 мин. Этот материал растворяли в дихлорметане (0,50 мл) и TFA (0,50 мл) и перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Реакционную смесь дважды концентрировали из ацетонитрила и помещали в вакуум при пониженном

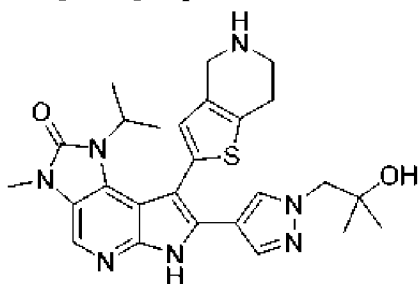
давлении на 30 мин. Этот материал растворяли в метаноле (0,50 мл), обрабатывали 3,0 н гидроксидом калия в воде (0,272 мл, 0,817 ммоль) и перемешивали при 40°C в течение 90 мин. Реакционную смесь разбавляли трифторуксусной кислотой (0,084 мл, 1,089 ммоль), а затем метанолом и водой. Этот материал очищали препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюировали градиентом ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты, при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемого продукта (9,8 мг, 58,9%). ЖХМС для $C_{30}H_{36}N_9O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=586,3$; Получено: 586,3.

Пример 81. 8-(6-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)тиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он



Раствор 7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-8-(6-(пиперазин-1-ил)тиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она, TFA (3,90 мг, 5,57 мкмоль) и уксусной кислоты (1,595 мкл, 0,028 ммоль) в DMF (0,159 мл) обрабатывали HATU (2,75 мг, 7,25 мкмоль), перемешивали в течение нескольких минут, обрабатывали триэтиламино (7,77 мкл, 0,056 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли метанолом и водой и очищали препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюировали градиентом ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты, при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемого продукта (3,10 мг, 75,1%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,40 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 4,76 (ушир. с, 1H), 4,08-3,97 (м, 1H), 3,94 (с, 2H), 3,66-3,56 (м, 8H), 3,37 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,10 (с, 6H), 0,99 (с, 6H). ЖХМС для $C_{32}H_{38}N_9O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=628,3$; Получено: 628,3.

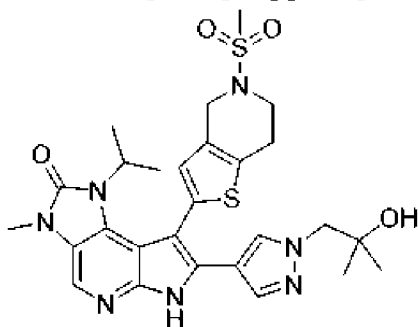
Пример 82. 7-(1-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-8-(4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он



Требуемое соединение получали согласно процедуре примера 93, стадия 3, с

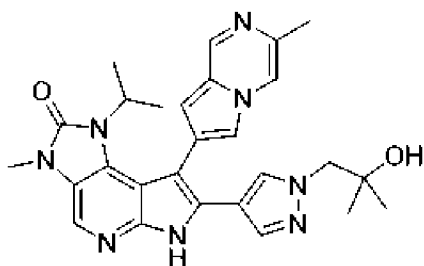
использованием трет-бутил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6,7-дигидротиено[3,2-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилата вместо (6-(4-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)тиено[3,2-с]пиридин-2-ил)бороновой кислоты в качестве исходного материала. ЖХМС для $C_{26}H_{32}N_7O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=506,2$; Получено: 506,1.

Пример 83. 7-(1-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-8-(5-(метилсульфонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1Н)-он

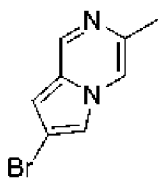


Раствор 7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-8-(4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1Н)-она (0,0035 г, 6,92 мкмоль) в THF (0,154 мл) и пиридина (0,077 мл) обрабатывали раствором метансульфонилхлорида (0,701 мкл, 9,00 мкмоль) в дихлорметане (0,04 мл) и перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь обрабатывали дополнительно метансульфонилхлоридом (0,35 мкл, 4,5 мкмоль) в дихлорметане (0,02 мл) дважды. Реакционную смесь разбавляли метанолом и концентрировали до неочищенного остатка. Этот материал разбавляли метанолом, водой и несколькими каплями TFA и очищали препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюировали градиентом ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислотой, при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемого продукта (4,30 мг, 89,0%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,27 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,81 (д, J=0,7 Гц, 1H), 7,41 (д, J=0,7 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 4,34 (д, J=18,0 Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,84-3,73 (м, 1H), 3,60-3,55 (м, 2H), 3,35 (с, 3H), 3,00 (с, 3H), 2,99-2,96 (м, 2H), 1,22 (с, 6H), 1,02 (с, 6H). ЖХМС для $C_{27}H_{34}N_7O_4S_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=584,2$; Получено: 584,2.

Пример 84. 7-(1-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-8-(3-метилпирроло[1,2-a]пиазин-7-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1Н)-он

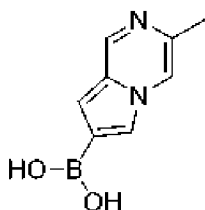


Стадия 1. 7-Бром-3-метилпирроло[1,2-a]пиазин



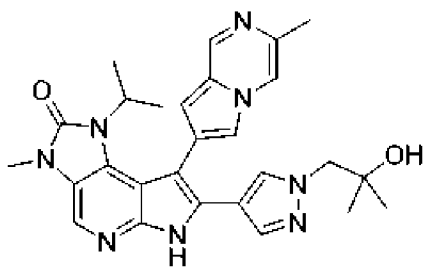
Смесь 4-бром-1Н-пиррол-2-карбальдегида (0,100 г, 0,575 ммоль) и карбоната калия (0,119 г, 0,862 ммоль) в ацетонитриле (2,30 мл) обрабатывали 1-бромпропан-2-оном (0,058 мл, 0,690 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 16 ч в атмосфере азота в защищенном от света месте. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3х). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до рыжеватой пленки. Этот материал разбавляли уксусной кислотой (2,30 мл), обрабатывали ацетатом аммония (0,997 г, 12,9 ммоль) и перемешивали при 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали. Остаток обрабатывали насыщенным водным бикарбонатом натрия и экстрагировали этилацетатом (3х). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до коричневого твердого вещества. Очисткой с помощью колоночной флэш-хроматографии с применением этилацетата [с 10% MeOH] в гексанах (от 0% до 100%) получали требуемый продукт (97,0 мг, 80,2%). ЖХ/МС для $C_8H_8BrN_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=211,0$, 213,0; Получено: 211,0, 213,0.

Стадия 2. (3-Метилпирроло[1,2-а]пирозин-7-ил)бороновая кислота



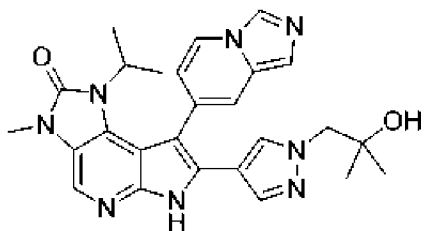
Смесь 7-бром-3-метилпирроло[1,2-а]пиразина (0,025 г, 0,118 ммоль), бис(пинаколято)дибора (0,039 г, 0,154 ммоль) и ацетата калия (0,038 г, 0,391 ммоль) дегазировали азотом в течение 5 мин, обрабатывали аддуктом дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]палладия (II) дихлорметана (0,015 г, 0,018 ммоль), дегазировали азотом еще 5 мин и перемешивали при 80°C в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, пропускали через фильтр 0,45 микрон и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали с получением требуемого продукта, который использовали без дополнительной очистки. ЖХ/МС для $C_8H_{10}BN_2O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=177,0$; Получено: 177,0.

Стадия 3. 7-(1-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-1Н-тиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-8-(3-метилпирроло[1,2-а]пирозин-7-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]тиридин-2(1H)-он

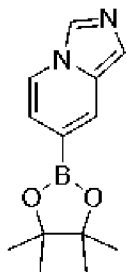


Требуемое соединение получали согласно процедуре примера 88, стадия 8, с использованием (3-метилпирроло[1,2-а]пиразин-7-ил)бороновой кислоты вместо тиено[3,2-с]пиридин-2-илбороновой кислоты в качестве исходного материала. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,29 (с, 1H), 9,38 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,63 (д, $J=5,3$ Гц, 2H), 7,25 (с, 1H), 3,91 (с, 2H), 3,87 (ушир. с, 1H), 3,47-3,36 (м, 1H), 3,35 (с, 3H), 2,50-2,45 (м, 3H), 1,03 (д, $J=6,7$ Гц, 6H), 0,98 (с, 6H). ЖХМС для $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_8\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=499,3$; Получено: 499,1.

Пример 85. 7-(1-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-8-(имидазо[1,5-а]пиридин-7-ил)-1-изопропил-3-метил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он

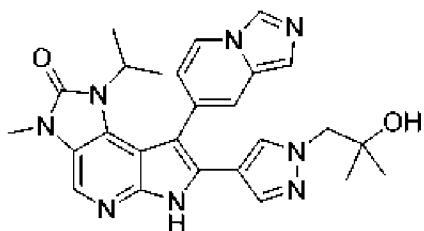


Стадия 1. 7-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,5-а]тиридин



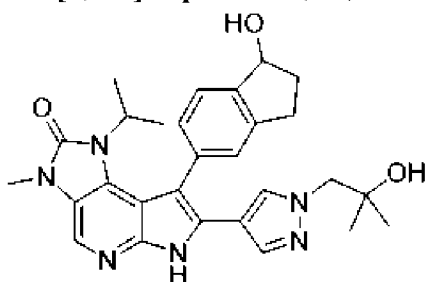
Требуемое соединение получали согласно процедуре примера 97, стадия 2, с использованием 7-бромимидазо[1,5-а]пиридина вместо 7-бром-3-метилпирроло[1,2-а]пиразина в качестве исходного материала. ЖХМС для $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{BN}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=245,1$; Получено: 245,2.

Стадия 2. 7-(1-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-8-(имидазо[1,5-а]пиридин-7-ил)-1-изопропил-3-метил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он

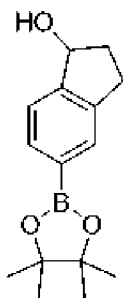


Требуемое соединение получали согласно процедуре примера 88, стадия 8, с использованием 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,5-а]пиридина вместо тиено[3,2-с]пиридин-2-илбороновой кислоты в качестве исходного материала. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,23 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,62 (дт, $J=7,2$, 1,1 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,82 (с, 2H), 7,74 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 6,96 (дд, $J=7,2$, 1,6 Гц, 1H), 4,04-3,93 (м, 1H), 3,92 (с, 2H), 3,35 (с, 3H), 1,16 (д, $J=6,7$ Гц, 3H), 0,97 (с, 9H). ЖХМС для $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=485,2$; Получено: 485,3.

Пример 86. 8-(1-Гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он

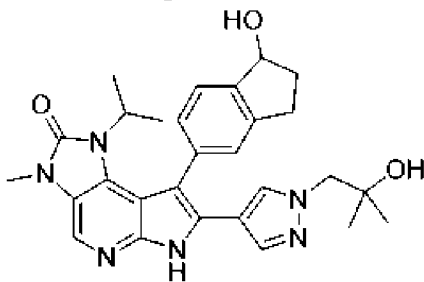


Стадия 1. 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ол



Требуемое соединение получали согласно процедуре примера 97, стадия 2, с использованием 5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола вместо 7-бром-3-метилпирроло[1,2-а]пиразина в качестве исходного материала. ЖХМС для $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BO}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: $m/z=283,2$; Получено: 283,2.

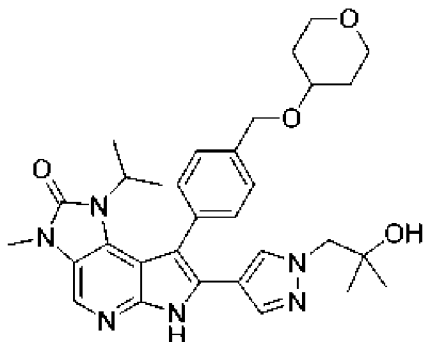
Стадия 2. 8-(1-Гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он



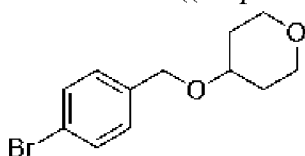
Требуемое соединение получали согласно процедуре примера 88, стадия 8, с использованием 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-

ола вместо тиено[3,2-с]пиридин-2-илбороновой кислоты в качестве исходного материала. ЖХМС для $C_{28}H_{33}N_6O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=501,3$; Получено: 501,3.

Пример 87. 7-(1-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-8-(4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1Н)-он

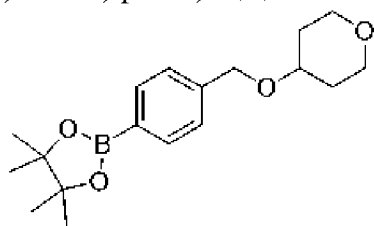


Стадия 1. 4-((4-Бромбензил)окси)тетрагидро-2Н-пиран



Раствор тетрагидро-2Н-пиран-4-ола (0,500 г, 4,90 ммоль) в DMF (2,45 мл) при 0°C в высушенной в сушильном шкафу колбе обрабатывали гидридом натрия (60% в масле) (0,235 г, 5,87 ммоль) частями и перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Реакционную смесь по каплям обрабатывали раствором 1-бром-4-(бромметил)бензола (1,22 г, 4,90 ммоль) в DMF (2,27 мл, 29,4 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 14 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до рыжеватого масла. Очисткой с помощью колоночной флэш-хроматографии с применением метил-трет-бутилового эфира в гексанах (от 0% до 30%) получали требуемый продукт (1,12 г, 84,6%). ЖХ/МС для $C_{12}H_{19}BrNO_2$ ($M+NH_4$)⁺: $m/z=288,1$, 290,1; Получено: 288,1, 290,1.

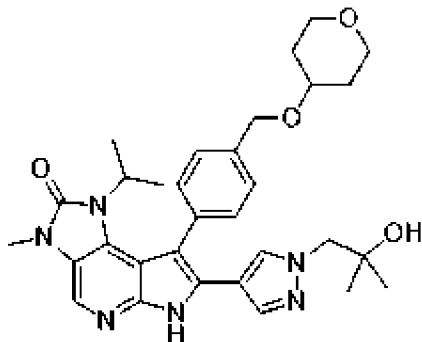
Стадия 2. 4,4,5,5-Тетраметил-2-(4-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)метил)фенил)-1,3,2-диоксаборолан



Смесь 4-((4-бромбензил)окси)тетрагидро-2Н-пирана (0,100 г, 0,369 ммоль), 4,4,5,5,4',4',5',5'-октаметил-[2,2']би[[1,3,2]диоксабороланил] (0,138 мл, 0,479 ммоль) и ацетата калия (0,076 мл, 1,217 ммоль) в 1,4-диоксане (1,84 мл) дегазировали азотом в течение 5 мин, обрабатывали дихлор[бис(трифенилфосфоранил)]палладием (10,4 мг, 0,015

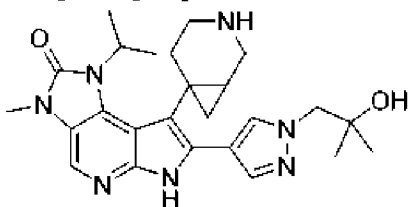
ммоль), дегазировали азотом еще в течение 5 мин и нагревали при 95°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, пропускали через фильтр 0,45 микрон и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали до коричневого остатка. Очисткой с помощью колоночной флэш-хроматографии с применением метил-трет-бутилового эфира в гексанах (от 0% до 50%) получали требуемый продукт (83,8 мг, 71,4%). ЖХ/МС для $C_{18}H_{27}BO_4Na$ ($M+Na$)⁺: $m/z=341,2$; Получено: 341,2.

Стадия 3. 7-(1-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-8-(4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он

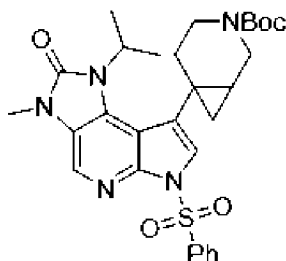


Требуемое соединение получали согласно процедуре примера 88, стадия 8, с использованием 4,4,5,5-тетраметил-2-(4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)метил)фенил)-1,3,2-диоксаборолана вместо тиено[3,2-с]пиридин-2-илбороновой кислоты в качестве исходного материала. ЖХМС для $C_{31}H_{39}N_6O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=559,3$; Получено: 559,4.

Пример 88. 8-(3-Азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)-7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он



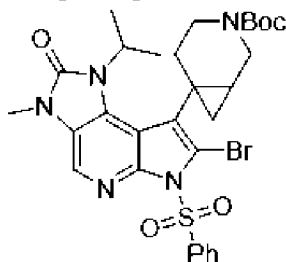
Стадия 1. трет-Бутил-6-(1-изопропил-3-метил-2-оксо-6-(фенилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат



Смесь 8-бром-1-изопропил-3-метил-6-(фенилсульфонил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она (0,150 г, 0,334 ммоль), трет-бутил-6-(трифтор-14-боранеил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата, калиевая соль (0,101 г, 0,334 ммоль)

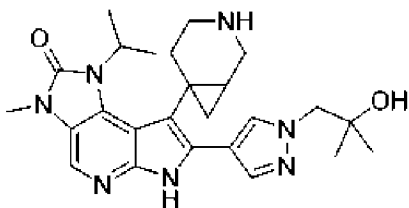
[Org. Lett. 2017, 19, 2450-2453], аддукта дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]палладия (II) дихлорметана (0,041 г, 0,050 ммоль) и карбоната цезия (0,326 г, 1,002 ммоль) в толуоле (5,06 мл) и воде (0,506 мл) дегазировали азотом в течение 5 мин и перемешивали в закупоренном сосуде при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, пропускали через фильтр 0,45 микрон и промывали этилацетатом. Органический слой из фильтрата отделяли и промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до неочищенного остатка. Очисткой с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием этилацетата в гексанах (от 0% до 100%) получали требуемый продукт вместе с 1-изопропил-3-метил-6-(фенилсульфонил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-оном. Этот материал повторно очищали колоночной флэш-хроматографией с использованием метанола в дихлорметане (от 0% до 20%) с получением требуемого продукта (151 мг, 79,9%), который все еще содержал 1-изопропил-3-метил-6-(фенилсульфонил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он в соотношении ~2:1. ЖХ/МС для $C_{29}H_{36}N_5O_5S$ (M+H)⁺: m/z=566,2; Получено: 566,3.

Стадия 2. *трет*-Бутил-6-(7-бром-1-изопропил-3-метил-2-оксо-6-(фенилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат



Требуемое соединение получали согласно процедуре примера 18, стадия 7, с использованием *трет*-бутил-6-(1-изопропил-3-метил-2-оксо-6-(фенилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата вместо 1-изопропил-3-метил-8-фенил-6-(фенилсульфонил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она в качестве исходного материала. ЖХМС для $C_{29}H_{35}BrN_5O_5S$ (M+H)⁺: m/z=644,2, 646,1; Получено: 644,3, 646,2.

Стадия 3. 8-(3-Азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)-7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-тиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он



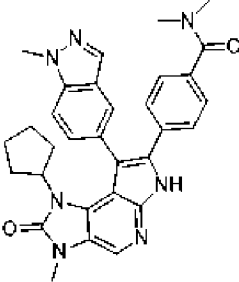
Смесь *трет*-бутил-6-(7-бром-1-изопропил-3-метил-2-оксо-6-(фенилсульфонил)-

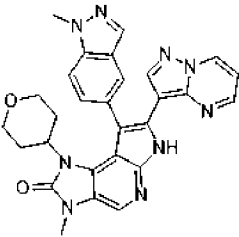
1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата (0,023 г, 0,036 ммоль), 2-метил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-ола (0,024 г, 0,089 ммоль) и аддукта дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]палладия (II) дихлорметана (4,37 мг, 5,35 мкмоль) в 1,4-диоксане (0,595 мл) и CsF (3 М в воде) (0,059 мл, 0,178 ммоль) дегазировали азотом в течение 5 мин и перемешивали в закупоренном сосуде при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, пропускали через фильтр 0,45 микрон и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали до темного масла. Этот материал разбавляли дихлорметаном (0,50 мл) и TFA (0,50 мл) и перемешивали при 20°C в течение 30 мин. Реакционную смесь дважды концентрировали из ацетонитрила с получением промежуточного соединения без защитных групп Вос. Этот материал разбавляли метанолом (1,3 мл), обрабатывали 3,0 н гидроксидом калия в воде (0,714 мл, 2,14 ммоль) и перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли трифторуксусной кислотой (0,192 мл, 2,50 ммоль), а затем метанолом и водой. Этот материал очищали препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюировали градиентом ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислотой, при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемого продукта (3,80 мг, 15,4%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,80 (с, 1H), 8,45 (ушир. с, 1H), 8,30 (ушир. с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 5,49-5,38 (м, 1H), 4,15 (с, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,35-3,25 (м, 1H), 3,22-3,12 (м, 1H), 3,08-3,04 (м, 2H), 2,45-2,33 (м, 2H), 1,67 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,54 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,26-1,21 (м, 1H), 1,18 (с, 3H), 1,14 (с, 3H), 1,11-1,01 (м, 2H). ЖХМС для C₂₅H₃₄N₇O₂ (M+H)⁺: m/z=464,3; Получено: 464,3.

Примеры 89-90.

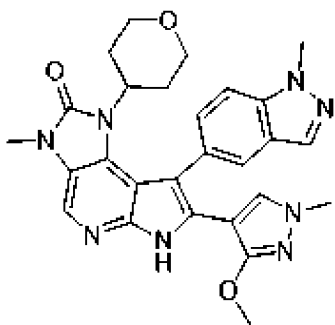
Примеры 89-90 в таблице 6 получали согласно процедурам, описанным в примере 18, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов.

Таблица 6.

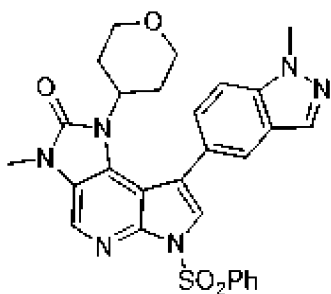
Пр. №	Название	Структура	ЖХМС [M+H] ⁺	¹ H ЯМР
89	4-(1-Циклопентил-3-метил-8-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-7-ил)-N,N-диметилбензамид		534,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,48 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,78 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=8,1 Гц, 0,8 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,28 (д, J=8,1 Гц, 2H), 4,11 (с, 3H), 3,38 (с, 3H), 3,35 (м, 2H), 2,92 (с, 3H), 2,84 (с, 3H), 1,97

				(м, 1H), 1,83 (м, 1H), 1,41 (м, 1H), 1,28 (м, 1H), 1,22 (м, 1H), 1,04 (м, 1H), 0,60 (м, 1H), 0,09 (м, 1H)
90	3-Метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		520,2	11,86 (с, 1H), 9,15 (д, J=6,3 Гц, 1H), 8,75 (м, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,96 (с, 1H) 7,89 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,52 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,19 (м, 1H), 7,14 (с, 1H), 4,16 (с, 3H), 3,60-3,53 (м, 2H), 3,41 (с, 3H), 3,35 (м, 1H), 2,40 (м, 1H), 2,28 (м, 1H), 1,98 (т, J=9,8 Гц, 1H), 1,52 (т, J=9,8 Гц, 1H), 1,24 (д, J=10,0 Гц, 1H), 1,16 (д, J=10,0 Гц, 1H).

Пример 91. 7-(3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он

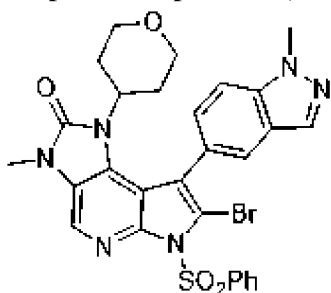


Стадии 1-6. 3-Метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-6-(фенилсульфонил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он



Указанное в заголовке соединение получали согласно процедурам, описанным в примере 18, стадии 1-6, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов. ЖХМС для $C_{28}H_{27}N_6O_4S$ ($M+H$)⁺: $m/z=543,2$; Получено: 543,2.

Стадия 7. 7-Бром-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-6-(фенилсульфонил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он



Раствор 3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-6-(фенилсульфонил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она (0,300 г, 0,553 ммоль) в сухом THF (3 мл) обрабатывали раствором диизопропиламида лития (0,7 мл, 1,0 ммоль, 2 М в THF/гептане/этилбензоле; Sigma-Aldrich, 361798) при -78°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут перед добавлением 1,2-дибромтетрахлорэтана (0,250 г в 0,5 мл THF, 0,777 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут, а затем гасили насыщенным водным NH_4Cl (5 мл). Полученную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и водой (5 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением желтого аморфного твердого вещества. Очисткой с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием MeOH в дихлорметане (от 0% до 15%) получали требуемый продукт в виде желтого аморфного твердого вещества (0,235 г, 0,379 ммоль, 68,5%). ЖХМС для $C_{28}H_{26}BrN_6O_4S$ ($M+H$)⁺: $m/z=621,1$, 623,1; Получено: 621,1, 623,1.

Стадия 8. 7-(3-Метокси-1-метил-1H-тиразол-4-ил)-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он

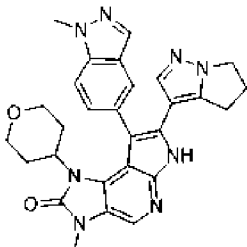
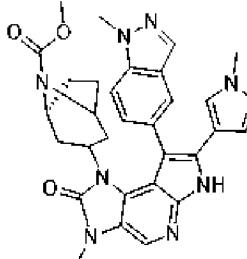
Раствор 7-бром-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-6-(фенилсульфонил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она (30,0 мг, 48,3 мкмоль) и 3-метокси-1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (20,0 мг, 84,0 мкмоль, Astateh Inc.) в диоксане/воде (5:1, 2 мл) обрабатывали карбонатом калия (20 мг, 144,9 мкмоль) и аддуктом [1,1'-

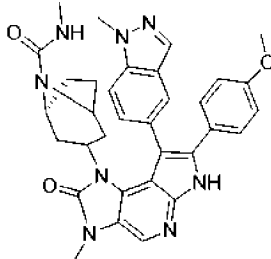
бис(дифенилфосфин)ферроцен]палладия (II) дихлорметана (5 мг, 6,2 мкмоль) при комнатной температуре, а затем перемешивали при 100°C в течение 30 минут. К полученной смеси добавляли 2 мл MeOH и гидроксид натрия (0,5 мл, 0,9 ммоль, 3 М в воде) перед перемешиванием при 60°C в течение 1 часа. Полученную смесь разбавляли MeOH (2 мл) и подкисляли трифторуксусной кислотой (TFA, 0,2 мл). Полученную смесь очищали препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюировали градиентом ацетонитрила в воде с 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемого продукта (15,2 мг, 29,6 мкмоль, 61,2%) в виде соли трифторуксусной кислоты, белого твердого вещества. ЖХМС для $C_{27}H_{29}N_8O_3$ (M+H)⁺: m/z=513,2; Получено: 513,2. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 11,60 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,81 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,40 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 4,14 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,55-3,50 (м, 2H), 3,52 (с, 3H), 3,38 (с, 3H), 3,32 (м, 1H), 2,36 (м, 1H), 2,26 (м, 1H), 1,96 (т, J=9,8 Гц, 1H), 1,46 (т, J=9,8 Гц, 1H), 1,18 (д, J=10,0 Гц, 1H), 1,10 (д, J=10,0 Гц, 1H).

Примеры 92-94.

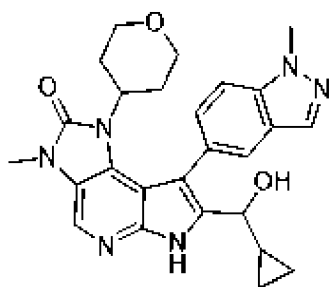
Примеры 92-94 в таблице 7 получали согласно процедурам, описанным в примере 91, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов.

Таблица 7.

Пр. №	Название	Структура	ЖХМС [M+H] ⁺	¹ H ЯМР
92	7-(5,6-Дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		509,2	
93	Метил(1S)-3-(3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,6-дигидроимидазо[4,		566,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,14 (с, 1H), 8,14-8,09 (м, 2H), 7,87-7,05 (м, 2H), 7,45 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 6,73 (с, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,73 (с, 3H),

	5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2H)-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат			3,63-3,60 (м, 3H), 3,56 (с, 3H), 3,37 (с, 3H), 1,32-1,19 (м, 6H), 0,15 (т, J=8,9 Гц, 1H), 0,00 (т, J=8,9 Гц, 1H).
94	(1S)-3-(7-(4-Метоксифенил)-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2H)-ил)-N-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид		591,3	

Пример 95. 7-(Циклопропил(гидрокси)метил)-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он



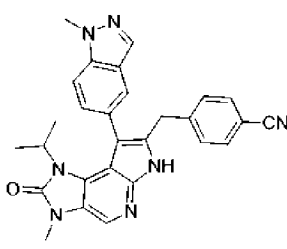
Раствор 3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-6-(фенилсульфонил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она (0,200 г, 0,369 ммоль, пример 91, стадия 6,) в сухом THF (3 мл) обрабатывали раствором диизопропиламида лития (0,5 мл, 1,0 ммоль, 2 М в THF/гептане/этилбензоле; Sigma-Aldrich, 361798) при -78°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут перед добавлением циклопропанкарбальдегида (105,0 мг, 1,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут, а затем гасили насыщенным водным NH₄Cl (5 мл). Полученную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и водой (5 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и

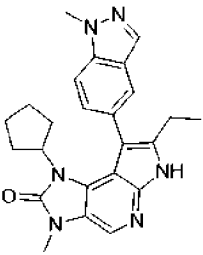
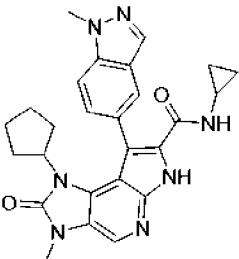
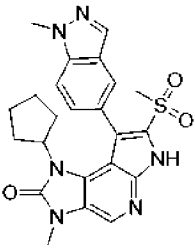
концентрировали с получением желтой смеси. Раствор полученной смеси в MeOH (4 мл) обрабатывали гидроксидом натрия (0,6 мл, 0,9 ммоль, 3 М в воде) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Полученную смесь разбавляли MeOH (5 мл) и подкисляли трифторуксусной кислотой (TFA, 0,4 мл). Полученную смесь очищали препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюировали градиентом ацетонитрила в воде с 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемого продукта (37,5 мг, 0,079 ммоль, 21,5%) в виде соли трифторуксусной кислоты, белого твердого вещества. ЖХМС для $C_{26}H_{28}N_6O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=473,2$; Получено: 473,2. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,46 (с, 1H), 7,31 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,11 (д, J=16,2 Гц, 1H), 6,99 (д, J=9,3 Гц, 1H), 6,73 (дд, J=16,2 Гц, 9,3 Гц, 1H), 3,38 (с, 3H), 3,03 (м, 1H), 2,87 (м, 1H), 2,83 (м, 2H), 2,68 (с, 3H), 2,62 (м, 1H), 1,84 -1,53 (м, 2H), 1,36 (м, 1H), 0,86 (м, 1H), 0,59-0,35 (м, 3H), -0,21 (м, 1H), -0,39 (м, 1H), -0,43 (м, 1H).

Примеры 96-99.

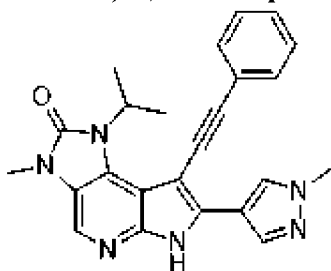
Примеры 96-99 в таблице 8 получали согласно процедурам, описанным в примере 95, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов. Например, вместо применения циклопропанкарбальдегида для функционализации R⁴ положения примера 95 (см., например, стадию 7), 4-(бромметил)бензонитрил, этилийодид, циклопропилкарбаминовый хлорид и метансульфонилхлорид использовали с получением соединений примеров 96, 97, 98 и 99, соответственно.

Таблица 8.

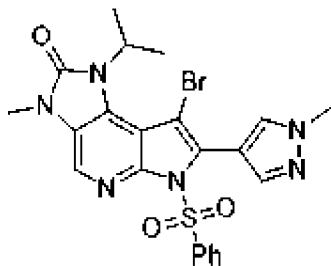
Пр. №	Название	Структура	ЖХМС [M+H] ⁺	¹ H ЯМР
96	4-((1-Изопропил-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-7-ил)метил)бензонитрил		476,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,99 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,73 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,70 (д, J=7,7 Гц, 2H), 7,33 (д, J=7,7 Гц, 0,5 Гц, 1H), 7,23 (д, J=7,7 Гц, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,97 (д, J=7,8 Гц, 2H), 3,55 (м, 1H), 3,35 (с, 3H), 0,97 (д, J=7,4 Гц, 3H), 0,82 (д, J=7,4 Гц, 3H)

97	1-Циклопентил-7-этил-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		415,2	
98	1-Циклопентил-N-циклопропил-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-7-карбоксамид		470,2	
99	1-Циклопентил-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(метилсульфонил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он		465,2	

Пример 100. 1-Изопропил-3-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-8-(фенилэтинил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он



Стадия 1. 8-Бром-1-изопропил-3-метил-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-6-(фенилсульфонил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он

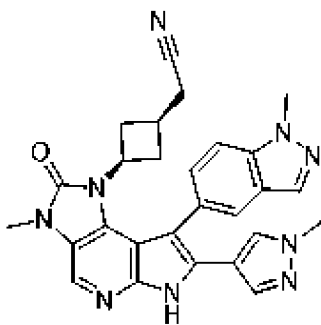


Указанное в заголовке соединение получали согласно процедурам, описанным в примере 75, стадия 7, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов. ЖХ/МС для $C_{22}H_{22}BrN_6O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=528,1, 530,1$; Получено: 528,1, 530,1.

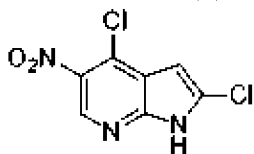
Стадия 2. 1-изопропил-3-метил-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-8-(фенилэтинил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он

Смесь 8-бром-1-изопропил-3-метил-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-6-(фенилсульфонил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она (0,008 г, 0,015 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(фенилэтинил)-1,3,2-диоксаборолана (8,62 мг, 0,038 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (2,62 мг, 2,27 мкмоль) в 1,4-диоксане (0,252 мл) и 1,0 н карбоната натрия в воде (0,045 мл, 0,045 ммоль) дегазировали азотом в течение 5 мин и перемешивали в закупоренном сосуде при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, пропускали через фильтр 0,45 микрон и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали до желтого масла и помещали в вакуум при пониженном давлении в течение 30 мин. Этот материал растворяли в метаноле (1,00 мл), обрабатывали 3,0 н гидроксидом калия в воде (0,302 мл, 0,907 ммоль) и перемешивали при 40°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли трифторуксусной кислотой (0,093 мл, 1,21 ммоль), а затем ацетонитрилом, метанолом и водой. Этот материал очищали препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюировали градиентом ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислотой, при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемого продукта (2,0 мг, 25,2%). ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 12,48 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,55 (д, J=7,4 Гц, 2H), 7,50 (дд, J=7,4, 7,4 Гц, 2H), 7,43 (дд, 7,4, 7,4 Гц, 1H), 5,93 (гепт., J=6,8 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,40 (с, 3H), 1,60 (д, J=6,8 Гц, 6H). ЖХМС для $C_{24}H_{22}N_6O$ ($M+H$)⁺: $m/z=411,2$; Получено: 411,2.

Пример 101. 2-((1S,3S)-3-(3-Метил-8-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2H)-ил)циклобутил)ацетонитрил

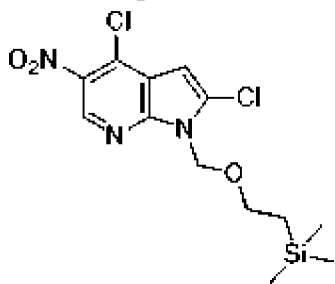


Стадия 1. 2,4-Дихлор-5-нитро-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин



В круглодонную колбу, содержащую 4-хлор-5-нитро-1,3-дигидро-2H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-он (PharmaBlock, 5,09 г, 23,83 ммоль), добавляли POCl_3 (100,0 мл). Смесь нагревали до 100°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали *в вакууме*. К остатку добавляли THF (150 мл), воду (150 мл), а затем нас. NaHCO_3 (водн., 150 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем концентрировали *в вакууме* с удалением большей части THF. Полученную суспензию фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой и сушили *в вакууме* с получением требуемого продукта в виде бежевого твердого вещества (5,26 г, 95%). ЖХМС рассчитано для $\text{C}_7\text{H}_4\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) $m/z=232,0$; получено 232,0.

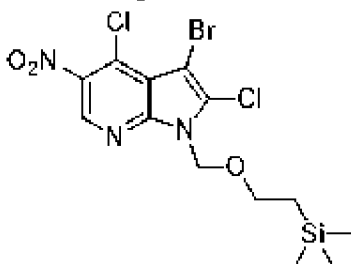
Стадия 2. 2,4-Дихлор-5-нитро-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин



К раствору 2,4-дихлор-5-нитро-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридина (5,26 г, 22,67 ммоль) в DMF (150,0 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (1,423 г, 35,6 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а затем оставляли нагреваться до комнатной температуры. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь охлаждали до 0°C . Медленно добавляли раствор (2-(хлорметокси)этил)триметилсилана (5,923 г, 35,5 ммоль) в DMF (20,0 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали еще 1 ч. Реакцию гасили нас. NH_4Cl (водн.) и экстрагировали EtOAc. Отдельный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле (240 г, 0-50% EtOAc в DCM) с получением требуемого продукта в виде бледно-желтого твердого вещества (6,02

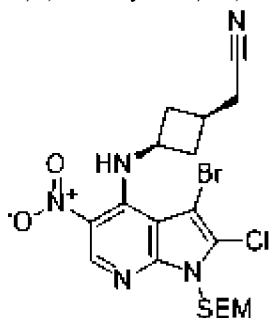
г, 73%). ЖХМС рассчитано для $C_{13}H_{18}Cl_2N_3O_3Si$ ($M+H$)⁺ $m/z=362,0$; получено 362,1.

Стадия 3. 3-Бром-2,4-дихлор-5-нитро-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин



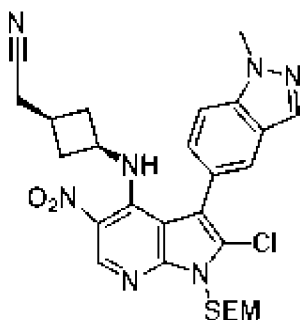
К раствору дихлор-5-нитро-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (1742,2 мг, 4,81 ммоль) в DCM (12,0 мл) и DMF (12,00 мл) добавляли 1-бромпирролидин-2,5-дион (1043 мг, 5,86 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем реакционную смесь разбавляли DCM, промывали 2 М K_2CO_3 (водн). Отдельный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле (40 г, 0-50% EtOAc в DCM) с получением требуемого продукта в виде желтого твердого вещества (2,01 г, 95%). ЖХМС рассчитано для $C_{13}H_{17}BrCl_2N_3O_3Si$ ($M+H$)⁺ $m/z=440,0$, 442,0; получено 440,0, 442,0.

Стадия 4. 2-((1S,3S)-3-((3-Бром-2-хлор-5-нитро-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)циклобутил)ацетонитрил



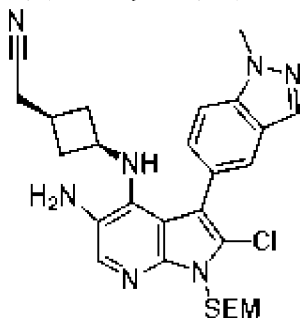
К раствору 3-бром-2,4-дихлор-5-нитро-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (701,3 мг, 1,590 ммоль) в 2-пропаноле (60,0 мл) добавляли 2-((1s,3s)-3-аминоциклобутил)ацетонитрил, HCl соль (257,8 мг, 1,758 ммоль), а затем DIPEA (3,00 мл, 17,18 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 90 мин. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали *в вакууме*. Полученный остаток очищали на силикагеле (40 г, 0-100% EtOAc в DCM) с получением требуемого продукта в виде желтого твердого вещества (783,1 мг, 96%). ЖХМС рассчитано для $C_{19}H_{26}BrClN_5O_3Si$ ($M+H$)⁺ $m/z=514,1$, 516,1; получено 514,1, 516,1.

Стадия 5. 2-((1S,3S)-3-((2-Хлор-3-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-5-нитро-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)циклобутил)ацетонитрил



В сосуд с завинчивающейся крышкой, оснащенный магнитной мешалкой, добавляли 2-((1S,3S)-3-((3-бром-2-хлор-5-нитро-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)циклобутил)ацетонитрил (783,1 мг, 1,521 ммоль), (1-метил-1H-индазол-5-ил)бороновую кислоту (301,4 мг, 1,713 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (464,7 мг, 0,402 ммоль) и карбонат цезия (1865 мг, 5,72 ммоль). Флакон закрывали навинчивающейся крышкой с тефлоновой прокладкой, откачивали и наполняли азотом (этот процесс повторяли всего три раза). Добавляли 1,4-диоксан (20,0 мл), а затем воду (3,0 мл). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 90 мин. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали на силикагеле (40 г, 0-100% EtOAc в DCM) с получением требуемого продукта в виде оранжевого пенящегося твердого вещества. (740,2 мг, 86%). ЖХМС рассчитано для $C_{27}H_{33}ClN_7O_3Si$ (M+H)⁺ m/z=566,2; получено 566,3.

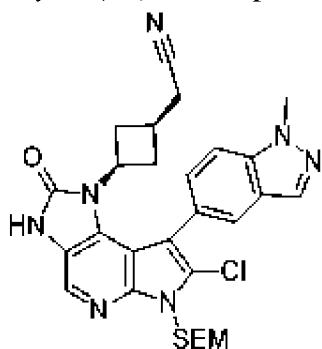
Стадия 6. 2-((1S,3S)-3-((5-Амино-2-хлор-3-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)циклобутил)ацетонитрил



К смеси 2-((1S,3S)-3-((2-хлор-3-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-5-нитро-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)циклобутил)ацетонитрила (740,2 мг, 1,307 ммоль) и железного порошка (1095,7 мг, 19,62 ммоль) добавляли THF (30,0 мл) и этанол (10,00 мл). Затем добавляли 1,0 н HCl (водн.) (7,0 мл, 7,00 ммоль). Смесь перемешивали при 65°C в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали DCM. Фильтрат промывали 2 М K_2CO_3 (водн.). Отдельный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле (40 г, 0-100% EtOAc в DCM) с получением требуемого продукта в виде желтого пенящегося твердого вещества (457,1 мг, 65%). ЖХМС

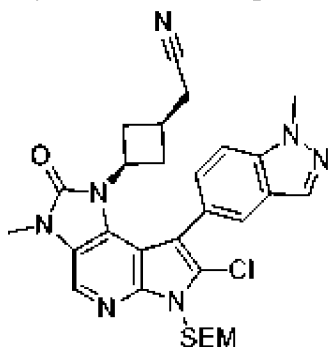
рассчитано для $C_{27}H_{35}ClN_7OSi$ (M+H)⁺ m/z=536,2; получено 536,2.

Стадия 7. 2-((1S,3S)-3-(7-Хлор-8-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-6-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2Н)-ил)циклобутил)ацетонитрил



К раствору 2-((1S,3S)-3-((5-амино-2-хлор-3-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)циклобутил)ацетонитрила (457,1 мг, 0,853 ммоль) в THF (10,0 мл) добавляли CDI (561,3 мг, 3,46 ммоль), а затем пиридин (10,0 мл) и DIPEA (3,0 мл). Смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали на силикагеле (40 г, 0-100% EtOAc в DCM) с получением требуемого продукта в виде белого твердого вещества (414,9 мг, 87%). ЖХМС рассчитано для $C_{28}H_{33}ClN_7O_2Si$ (M+H)⁺ m/z=562,2; получено 562,2.

Стадия 8. 2-((1S,3S)-3-(7-Хлор-3-метил-8-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-6-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2Н)-ил)циклобутил)ацетонитрил



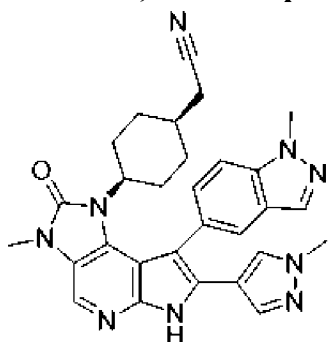
К раствору 2-((1S,3S)-3-(7-хлор-8-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-6-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2Н)-ил)циклобутил)ацетонитрила (414,9 мг, 0,738 ммоль) в DMF (12,0 мл) добавляли CS_2CO_3 (1583 мг, 4,86 ммоль), а затем MeI (2,0 М в МТБЕ) (600,0 мкл, 1,200 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Реакционную смесь затем фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле (40 г, 0-100% EtOAc в DCM) с получением требуемого продукта в виде почти белого твердого вещества (409,5 мг, 96%). ЖХМС рассчитано для $C_{29}H_{35}ClN_7O_2Si$ (M+H)⁺ m/z=576,2; получено 576,3.

Стадия 9: 2-((1S,3S)-3-(3-Метил-8-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-7-(1-метил-1Н-тиразол-4-ил)-2-оксо-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2Н)-

ил)циклобутил)ацетонитрил

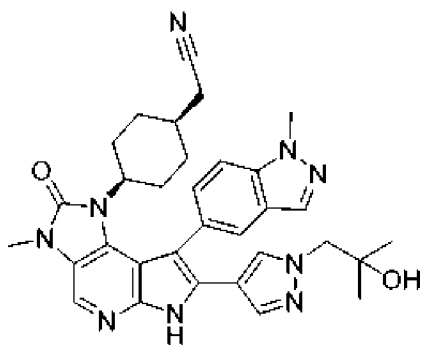
В сосуд с завинчивающейся крышкой, оснащенный магнитной мешалкой, добавляли 2-((1S,3S)-3-(7-хлор-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-6-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2H)-ил)циклобутил)ацетонитрил (16,3 мг, 0,028 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (13,4 мг, 0,064 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфин-(2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладий (1:1) (3,2 мг, 4,07 мкмоль) и карбонат цезия (47,3 мг, 0,145 ммоль). Флакон закрывали навинчивающейся крышкой с тефлоновой прокладкой, откачивали и наполняли азотом (этот процесс повторяли всего три раза). Добавляли 1,4-диоксан (3,0 мл), а затем дегазированную воду (300,0 мкл). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в DCM (5,0 мл) и обрабатывали TFA (5,0 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в MeOH (3,0 мл) и обрабатывали этилендиамином (500,0 мкл, 7,40 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч смесь очищали с использованием преп.-ЖХМС (колонок XBridge C18, элюировали градиентом ацетонитрила/воды, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемого продукта в виде его соли TFA. ЖХМС рассчитано для $C_{27}H_{26}N_9O$ $(M+H)^+$: $m/z=492,2$; получено: 492,2. ^1H ЯМР (600 МГц, $DMF-d_7$) δ 12,67 (ушир., 1H), 8,26 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,99 (наложение, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,58 (дд, $J=8,6, 1,4$ Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 4,25 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,65 (м, 1H), 3,47 (с, 3H), 2,66 (м, 1H), 2,55 (м, 1H), 2,51 (д, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,85 (м, 1H), 1,59 (м, 1H), 0,94 (м, 1H).

Пример 102. 2-((1S,4S)-4-(3-Метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2H)-ил)циклогексил)ацетонитрил



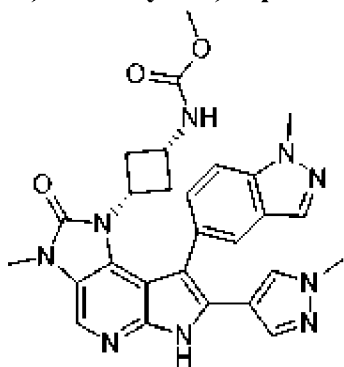
Указанное в заголовке соединение получали согласно процедурам, описанным в примере 101, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов. ЖХМС рассчитано для $C_{29}H_{30}N_9O$ $(M+H)^+$: $m/z=520,3$; получено: 520,2.

Пример 103. 2-((1S,4S)-4-(7-(1-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2H)-ил)циклогексил)ацетонитрил

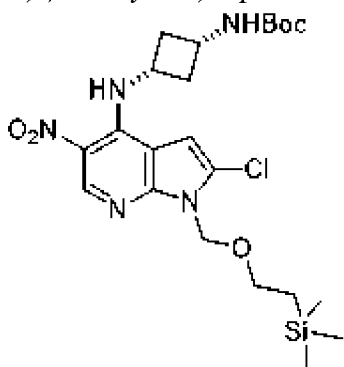


Указанное в заголовке соединение получали согласно процедурам, описанным в примере 101, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов. ЖХМС рассчитано для $C_{32}H_{36}N_9O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=578,3$; получено: 578,3.

Пример 104. Метил((1S,3S)-3-(3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2H)-ил)циклобутил)карбамат



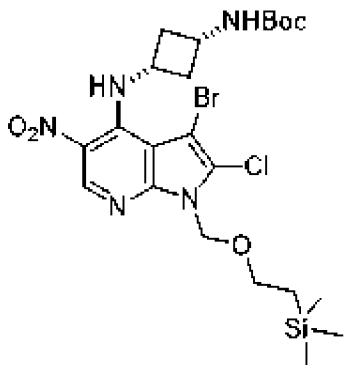
Стадия 1. трет-Бутил((1S,3S)-3-((2-хлор-5-нитро-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)циклобутил)карбамат



В колбе 2,4-дихлор-5-нитро-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (2,17 г, 5,99 ммоль, пример 101, стадия 2) разбавляли THF (29,9 мл). Туда последовательно добавляли трет-бутил((1S,3S)-3-аминоциклобутил)карбамат (1,673 г, 8,98 ммоль) и триэтиламин (2,505 мл, 17,97 ммоль). Через 15 минут наблюдали полное расходование исходного материала с помощью ЖХМС. Неочищенную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием 0-5% MeOH в DCM с получением

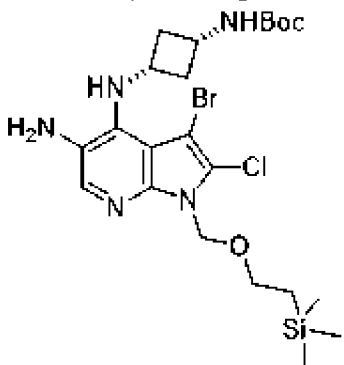
требуемого продукта (3,18 г, 6,21 ммоль) ЖХ-МС рассчитано для $C_{22}H_{35}ClN_5O_5Si$ ($M+H$)⁺: $m/z=512,2$; получено 512,3.

Стадия 2. *трет-Бутил((1S,3S)-3-((3-бром-2-хлор-5-нитро-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)циклобутил)карбамат*



К раствору трет-бутил((1S,3S)-3-((2-хлор-5-нитро-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)циклобутил)карбамата (3,18 г, 6,21 ммоль) в DCM (62,1 мл) добавляли NBS (1,326 г, 7,45 ммоль). Реакцию завершали в течение 5 минут. Неочищенную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием 0-5% MeOH в DCM с получением требуемого продукта в виде неочищенной смеси. Брали в исходном виде. ЖХ-МС рассчитано для $C_{22}H_{34}BrClN_5O_5Si$ ($M+H$)⁺: $m/z=590,1$, 592,1; получено 590,1, 592,1.

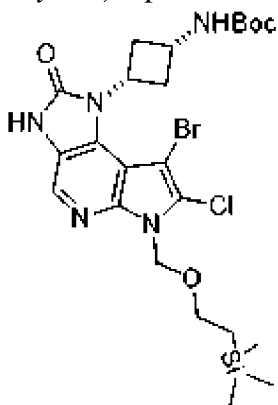
Стадия 3. *трет-Бутил((1S,3S)-3-((5-амино-3-бром-2-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)циклобутил)карбамат*



В колбе трет-бутил((1S,3S)-3-((3-бром-2-хлор-5-нитро-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)амино)циклобутил)карбамат разбавляли смесью THF/воды/MeOH (12 мл/6 мл/12 мл). Затем туда последовательно добавляли хлорид аммония (1,03 г, 19,2 ммоль) и железо (765 мг, 13,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение одного часа, после этого ее охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит с удалением железа. Полученный фильтрат затем экстрагировали 5% MeOH в DCM (3x). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над

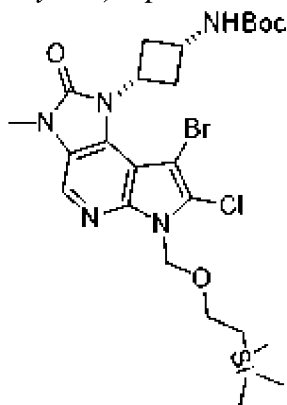
сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток брали в исходном виде без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{22}H_{36}BrClN_5O_3Si$ ($M+H$)⁺: $m/z=560,1, 562,1$; получено 560,0, 562,1.

Стадия 4. *трет-Бутил((1S,3S)-3-(8-бром-7-хлор-2-оксо-6-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]тиридин-1(2H)-ил)циклобутил)карбамат*



Неочищенное промежуточное соединение стадии 3 разбавляли DCM (14 мл). Затем к нему добавляли CDI (888 мг, 5,48 ммоль) и нагревали с обратным холодильником всю ночь. Неочищенную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием 0-5% MeOH в DCM с получением требуемого продукта (1,07 г, 1,82 ммоль). ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{34}BrClN_5O_4Si$ ($M+H$)⁺: $m/z=586,1, 588,1$; получено 586,0, 588,1.

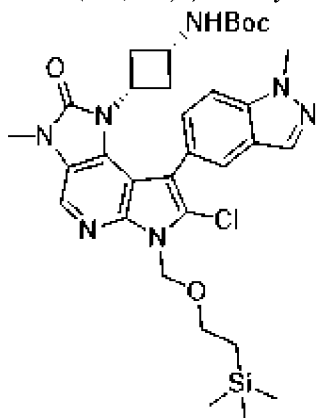
Стадия 5. *трет-Бутил((1S,3S)-3-(8-бром-7-хлор-3-метил-2-оксо-6-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]тиридин-1(2H)-ил)циклобутил)карбамат*



В колбе *трет-бутил((1S, 3S)-3-(8-бром-7-хлор-2-оксо-6-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2H)-ил)циклобутил)карбамат* объединяли с карбонатом цезия (2,68 г, 8,22 ммоль), разбавляли THF (14 мл), затем туда добавляли йодметан (171 мкл, 2,74 ммоль) и оставляли перемешиваться всю ночь. Неочищенную реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали

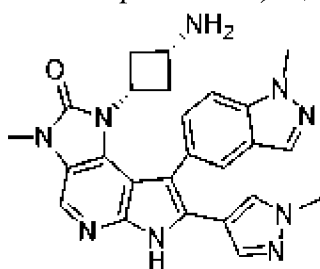
хроматографией на силикагеле с использованием 0-5% MeOH в DCM с получением требуемого продукта (491 мг, 0,817 ммоль). ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{36}BrClN_5O_4Si$ $(M+H)^+$: $m/z=600,1$, $602,1$; получено $600,1$, $602,1$.

Стадия 6. трет-Бутил((1S,3S)-3-(7-хлор-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-6-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2H)-ил)циклобутил)карбамат



В сосуде трет-бутил((1S,3S)-3-(8-бром-7-хлор-3-метил-2-оксо-6-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2H)-ил)циклобутил)карбамат (150 мг, 0,25 ммоль) объединяли с карбонатом цезия (285 мг, 0,874 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладием(0) (87 мг, 0,075 ммоль) и (1-метил-1H-индазол-5-ил)бороновой кислотой (43,9 мг, 0,250 ммоль). Флакон помещали в вакуум и снова заполняли азотом 3 раза. Затем туда добавляли диоксан (4,99 мл) и воду (450 мкл, 24,96 ммоль). Полученную смесь нагревали до $100^{\circ}C$ в течение 90 минут. Неочищенную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием 0-5% MeOH в DCM с получением требуемого продукта в виде неочищенной смеси (242 мг, 0,371 ммоль). Использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{32}H_{43}ClN_7O_4Si$ $(M+H)^+$: $m/z=652,3$; получено $652,5$.

Стадия 7. 1-((1S,3S)-3-Аминоциклобутил)-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(1-метил-1H-пирразол-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он



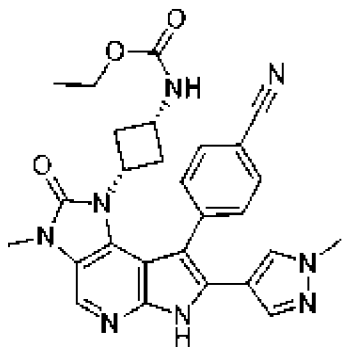
В сосуде трет-бутил((1S,3S)-3-(7-хлор-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-6-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2H)-ил)циклобутил)карбамат (255 мг, 0,391 ммоль) объединяли с 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирразолом (244 мг, 1,173 ммоль), XPhos Pd G2 (61,5 мг, 0,078 ммоль), карбонатом цезия (510 мг, 1,564 ммоль) и смесью 4:1

диоксана и воды (3,2 мл/0,80 мл). Растворитель орошали азотом и нагревали до 70°C в течение 30 минут. Неочищенную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием 0-5% MeOH в DCM с получением требуемого продукта в виде неочищенной смеси, которую использовали без дополнительной очистки. Очищенный остаток обрабатывали смесью 1:1 TFA (2 мл) и DCM (2 мл) и перемешивали при к. т. до наблюдения снятия защитной группы Boc, после чего неочищенную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток затем использовали в смеси 2:2:1 MeOH:THF:2 М NaOH общим объемом 5 мл. Реакционную смесь нагревали при 40°C до полного удаления аминоспирта защитной группы SEM. Неочищенную реакционную смесь подкисляли насыщенным хлоридом аммония и экстрагировали смесью 3:1 хлороформ:IPA. Органические слои сохраняли и концентрировали при пониженном давлении. Выход не получали для этого превращения и брали без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{32}H_{43}ClN_7O_4Si$ (M+H)⁺: m/z=468,2; получено 468,3.

Стадия 8. Метил((1S,3S)-3-(3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2H)-ил)циклобутил)карбамат

Часть неочищенного остатка от вышеуказанного превращения (75 мг, 0,151 ммоль) разбавляли DCM (3 мл). К нему последовательно добавляли триметиламин (0,1 мл, 0,754 ммоль) и метилхлорформиат (0,018 мл, 0,226 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции. Неочищенную реакционную смесь очищали с помощью преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18, элюирование градиентом ацетонитрила/воды, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{27}H_{28}N_9O_3$ (M+H)⁺: m/z=526,2; получено 526,2.

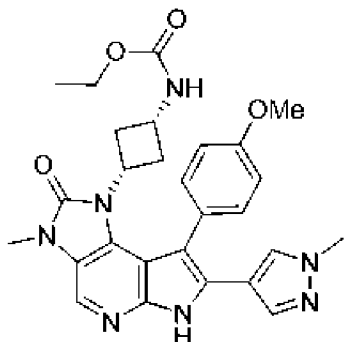
Пример 105. Этил((1S,3S)-3-(8-(4-цианофенил)-3-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2H)-ил)циклобутил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали согласно процедурам, описанным в примере 104, с использованием (4-цианофенил)бороновой кислоты вместо (1-метил-1H-индазол-5-ил)бороновой кислоты на стадии 6 и этилхлорформиата вместо

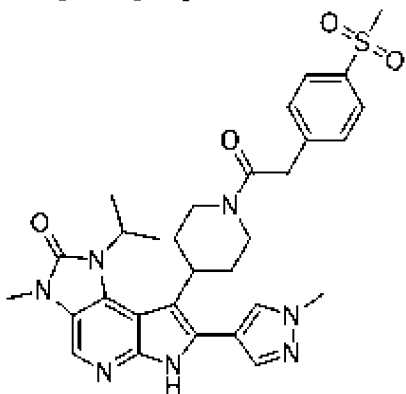
метилхлорформиата на стадии 8. ЖХ-МС рассчитано для $C_{27}H_{27}N_8O_3$ $(M+H)^+$: $m/z=511,2$; получено 511,2.

Пример 106. Этил((1S,3S)-3-(8-(4-метоксифенил)-3-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2H)-ил)циклобутил)карбамат

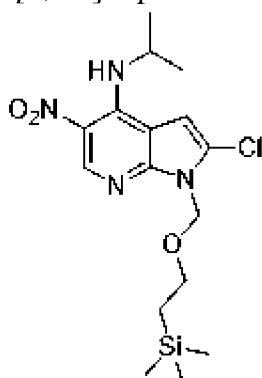


Указанное в заголовке соединение получали согласно процедурам, описанным в примере 104, с использованием 4-метоксифенилбороновой кислоты вместо (1-метил-1H-индазол-5-ил)бороновой кислоты на стадии 6 и этилхлорформиата вместо метилхлорформиата на стадии 8. ЖХ-МС рассчитано для $C_{27}H_{30}N_7O_4$ $(M+H)^+$: $m/z=516,2$; получено 516,2.

Пример 107. 1-Изопропил-3-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-8-(1-(2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетил)пиперидин-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он

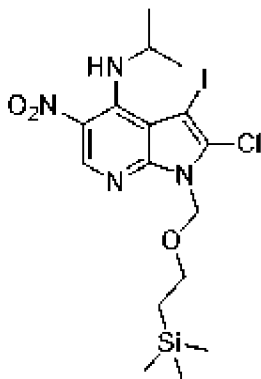


Стадия 1. 2-Хлор-N-изопропил-5-нитро-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин



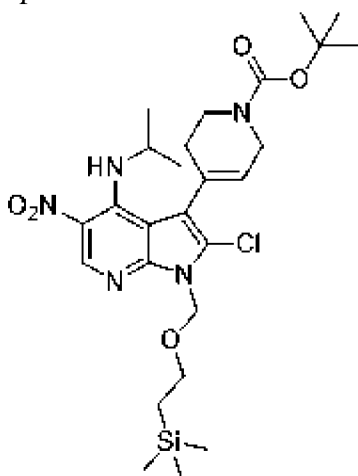
Указанное в заголовке соединение получали согласно процедуре примера 75, стадия 2, с использованием 2,4-дихлор-5-нитро-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина вместо 2-бром-4-хлор-5-нитро-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина в качестве исходного материала. ЖХМС для $C_{16}H_{26}ClN_4O_3Si$ $(M+H)^+$: $m/z=385,1$; Получено: 385,2.

Стадия 2. 2-Хлор-3-йод-N-изопропил-5-нитро-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин



Раствор 2-хлор-N-изопропил-5-нитро-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин (0,200 г, 0,520 ммоль) в DMF (2,08 мл) обрабатывали NIS (0,292 г, 1,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч, затем добавляли в 20% раствор тиосульфата натрия. Продукт экстрагировали из водного слоя этилацетатом (3х). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2х), затем сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до желтого масла. Очисткой с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием этилацетата в гексанах (от 0% до 30%) получали требуемый продукт (251 мг, 94,7%) в виде желтого масла. ЖХ/МС для $C_{16}H_{25}ClIN_4O_3Si$ $(M+H)^+$: $m/z=510,0$; Получено: 511,1.

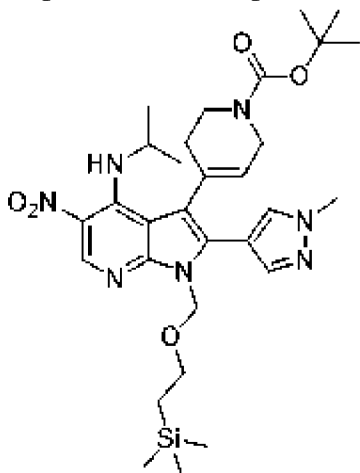
Стадия 3. трет-Бутил-4-(2-хлор-4-(изопропиламино)-5-нитро-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



Раствор 2-хлор-3-йод-N-изопропил-5-нитро-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин (0,125 г, 0,245 ммоль), трет-бутил-4-(4,4,5,5-

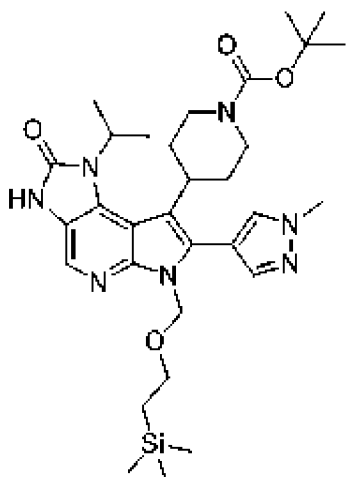
тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата [Combi-Blocks, № по каталогу: PN-8629] (0,098 г, 0,318 ммоль) и аддукта дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]палладия(II) дихлорметана (0,030 г, 0,037 ммоль) в *n*-диоксане (3,06 мл) и 1,0 М карбоната калия в воде (0,734 мл, 0,734 ммоль) барботировали азотом в течение 5 минут, затем перемешивали в закупоренном сосуде при 70°C в течение 4 часов. К реакционной смеси добавляли этилацетат и ее фильтровали через картридж 0,45 микрон. Остаточную реакционную смесь промывали через картридж этилацетатом. Фильтрат концентрировали до желтого масла. Очисткой с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием этилацетата в гексанах (от 0% до 100%) получали требуемый продукт (109 мг, 78,4%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС для $C_{26}H_{41}ClN_5O_5Si$ ($M+H$)⁺: $m/z=566,3$; Получено: 566,3.

*Стадия 4. трет-Бутил-4-(4-(изопропиламино)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-нитро-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат*



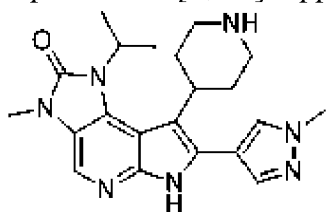
Раствор *трет*-бутил-4-(2-хлор-4-(изопропиламино)-5-нитро-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (0,126 г, 0,223 ммоль) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (0,093 г, 0,445 ммоль) в *n*-диоксане (3,56 мл) и воде (0,890 мл) обрабатывали карбонатом цезия (0,218 г, 0,668 ммоль) и дегазировали азотом в течение 5 минут. Реакционную смесь обрабатывали XPhos Pd G2 (0,053 г, 0,067 ммоль), дегазировали азотом еще в течение 5 минут и перемешивали при 70°C в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли этилацетат и ее фильтровали через картридж 0,45 микрон. Остаточную реакционную смесь промывали через картридж этилацетатом. Фильтрат концентрировали до темного масла. Очисткой с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием этилацетата в гексанах (от 0% до 100%) получали требуемый продукт (89 мг, 65,4%) в виде желтого масла. ЖХ/МС для $C_{30}H_{46}N_7O_5Si$ ($M+H$)⁺: $m/z=612,3$; Получено: 612,3.

*Стадия 5. трет-Бутил-4-(1-изопропил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксо-6-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-8-ил)типеридин-1-карбоксилат*



Смесь *трет*-бутил-4-(4-(изопропиламино)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-нитро-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (0,041 г, 0,067 ммоль) и 10% Pd-C (0,029 г, 0,027 ммоль) в этилацетате (3,35 мл) и триэтиламине (0,019 мл, 0,134 ммоль) подвергали трем циклам откачивания-наполнения азотом, затем трем циклам с водородом. Смесь нагревали в закупоренном сосуде при 65°C в течение 41 часа. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь пропускали через шприцевой фильтр 0,45 микрон. Остаточную реакционную смесь промывали через шприцевой фильтр этилацетатом. Фильтрат концентрировали до белой пены и помещали под высокий вакуум на 3 часа с получением 47 мг промежуточного соединения, которое переносили без дополнительной очистки. Остаток растворяли в DMF (0,84 мл) и обрабатывали CDI (0,054 г, 0,335 ммоль). Раствор перемешивали в герметичном сосуде при 60°C в течение 10 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь добавляли в ДИ воду и продукт экстрагировали этилацетатом (3х). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2х), затем сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали до красного масла. Очисткой с помощью колоночной флэш-хроматографии с применением этилацетата [с 10% MeOH] в гексанах (от 0% до 100%) получали требуемый продукт (19 мг, 46,5%) в виде розовой пены. ЖХ/МС для C₃₁H₄₈N₇O₄Si (M+H)⁺: m/z=610,4; Получено: 610,5.

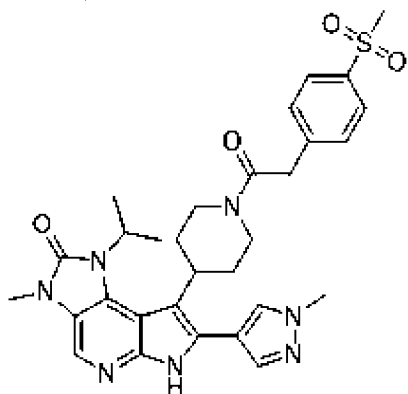
*Стадия 6. 1-Изопропил-3-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-8-(пиперидин-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-2(1H)-он*



Раствор *трет*-бутил-4-(1-изопропил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксо-6-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-*d*]пирроло[2,3-*b*]пиридин-8-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,019 г, 0,031 ммоль) в THF (0,519 мл) обрабатывали карбонатом цезия (0,030 г, 0,093 ммоль). Через 5 минут добавляли йодметан (0,014 мл,

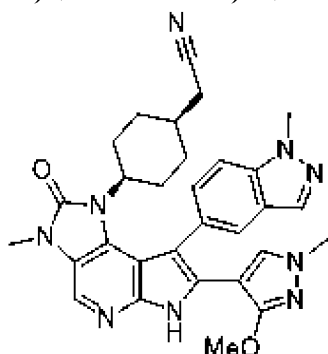
0,218 ммоль) с получением твердых веществ. Реакционную смесь перемешивали в закупоренном сосуде в течение 16 часов. Реакционную смесь пропускали через шприцевой фильтр 0,45 микрон. Остаточную реакционную смесь промывали через шприцевой фильтр THF (2×0,5 мл). Фильтрат концентрировали до красного масла и помещали под высокий вакуум на 30 мин. Остаток растворяли в смеси дихлорметана (0,50 мл) и TFA (0,50 мл). Перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь дважды концентрировали из ацетонитрила, затем помещали под высокий вакуум на 1 час. Остаток растворяли в смеси THF (0,47 мл) и метанола (0,47 мл). Туда добавляли 1,0 н гидроксид натрия в воде (0,467 мл, 0,467 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли трифторуксусную кислоту (0,060 мл, 0,779 ммоль), а затем метанол. Этот материал очищали препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюировали градиентом ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислотой, при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемого продукта (11,6 мг, 59,9%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 11,83 (с, 1H), 8,49 (м, 2H), 8,13 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 4,55 (гепт., $J=6,8$ Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,39 (м, 5H), 3,13 (тт, $J=12,5$, 3,3 Гц, 1H), 2,83 (кд, $J=12,1$, 6,3 Гц, 2H), 2,11-2,01 (м, 2H), 1,90 (д, $J=14,0$ Гц, 2H), 1,64 (д, $J=6,7$ Гц, 6H). ЖХМС для $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=394,2$; Получено: 394,2.

Стадия 7. 1-Изопропил-3-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-8-(1-(2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетил)пиперидин-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он

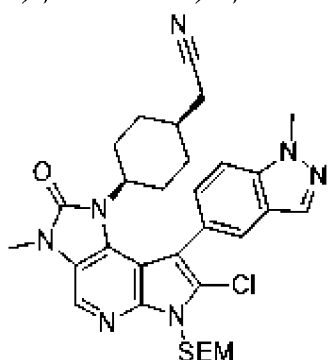


Раствор 1-изопропил-3-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-8-(пиперидин-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она, 2 TFA (0,0014 г, 2,252 мкмоль) и 2-(4-(метилсульфонил)фенил)уксусной кислоты (0,965 мг, 4,50 мкмоль) в DMF (0,150 мл) обрабатывали НАТУ (1,285 мг, 3,38 мкмоль). Через несколько минут добавляли триэтиламин (6,28 мкл, 0,045 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. В этот момент добавляли метанол и ДИ воду. Этот материал очищали препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюировали градиентом ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты, при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемого продукта (1,3 мг, 82,0%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС для $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=590,3$; Получено: 590,3.

Пример 108. 2-((1S,4S)-4-(7-(3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2H)-ил)циклогексил)ацетонитрил



Стадия 1-8. 2-((1S,4S)-4-(7-хлор-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-6-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2H)-ил)циклогексил)ацетонитрил



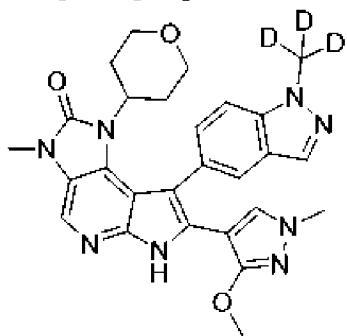
Указанное в заголовке соединение получали согласно процедурам, описанным в примере 101, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов. ЖХМС рассчитано для $C_{31}H_{39}ClN_7O_2Si$ ($M+H$)⁺: $m/z=604,3$; получено: 604,2.

Стадия 9. 2-((1S,4S)-4-(7-(3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2H)-ил)циклогексил)ацетонитрил

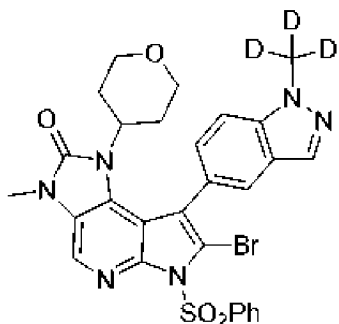
В сосуд с завинчивающейся крышкой, оснащенный магнитной мешалкой, добавляли 2-((1S,4S)-4-(7-хлор-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-6-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2H)-ил)циклогексил)ацетонитрил (18,0 мг, 0,030 ммоль), 3-метокси-1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (20,0 мг, 0,084 мкмоль, Astateh Inc.), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфин-(2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладий (1:1) (3,0 мг, 3,82 мкмоль) и карбонат цезия (45,0 мг, 0,138 ммоль). Флакон закрывали навинчивающейся крышкой с тефлоновой прокладкой, откачивали и наполняли азотом (этот процесс повторяли всего три раза). Добавляли 1,4-диоксан (3,0 мл), а затем дегазированную воду (300,0 мкл). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в DCM (5,0 мл) и обрабатывали TFA (5,0 мл).

После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в MeOH (3,0 мл) и обрабатывали этилендиамином (500,0 мкл, 7,40 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч смесь очищали с использованием преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18, элюировали градиентом ацетонитрила/воды, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемого продукта в виде его соли TFA. ЖХМС рассчитано для $C_{30}H_{32}N_9O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=550,3$; получено: 550,3. ¹H ЯМР (600 МГц, DMF-d₇) δ 12,09 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,94 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,6, Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 4,24 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,57 (с, 3H), 3,50 (с, 3H), 3,22 (м, 1H), 2,52 (м, 2H), 2,28 (м, 1H), 2,20 (м, 1H), 1,57 (м, 1H), 1,45 (м, 1H), 1,24 (м, 1H), 1,18 (наложение, 2H), 0,59 (м, 1H), -0,12 (м, 1H).

Пример 109. 7-(3-Метокси-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-метил-8-(1-(метил-d3)-1H-индазол-5-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он



Стадия 1-7. 7-бром-3-метил-8-(1-(метил-d3)-1H-индазол-5-ил)-6-(фенилсульфонил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он



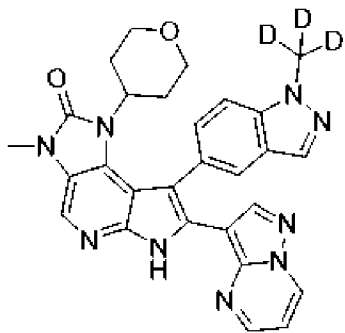
Указанное в заголовке соединение получали согласно процедурам, описанным в примере 91, стадии 1-7, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов. ЖХМС для $C_{28}H_{23}D_3BrN_6O_4S$ ($M+H$)⁺: $m/z=624,1$, 626,1 ; Получено: 624,1, 626,1.

Стадия 8. 7-(3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-метил-8-(1-(метил-d3)-1H-индазол-5-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он

Раствор 7-бром-3-метил-8-(1-(метил-d3)-1H-индазол-5-ил)-6-(фенилсульфонил)-1-

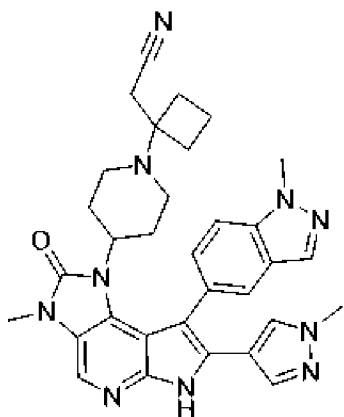
(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она (33,0 мг, 52,6 мкмоль) и 3-метокси-1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (20,0 мг, 84,0 мкмоль, Astateh Inc.) в диоксане/воде (5:1, 2 мл) обрабатывали карбонатом калия (20 мг, 144,9 мкмоль) и аддуктом [1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]палладия (II) дихлорметана (5 мг, 6,2 мкмоль) при комнатной температуре, а затем перемешивали при 100°C в течение 30 минут. К полученной смеси добавляли 2 мл MeOH и гидроксид натрия (0,5 мл, 0,9 ммоль, 3 М в воде) перед перемешиванием при 60°C в течение 1 часа. Полученную смесь разбавляли MeOH (2 мл) и подкисляли трифторуксусной кислотой (TFA, 0,2 мл). Полученную смесь очищали препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюировали градиентом ацетонитрила в воде с 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемого продукта (15,2 мг, 29,4 мкмоль, 55,8%) в виде соли трифторуксусной кислоты, белого твердого вещества. ЖХМС для $C_{27}H_{26}D_3N_8O_3$ (M+H)⁺: m/z=516,3; Получено: 516,2.

Пример 110. 3-Метил-8-(1-(метил-d3)-1H-индазол-5-ил)-7-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он

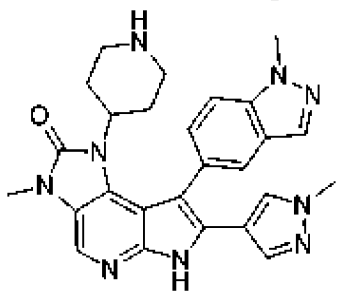


Раствор 7-бром-3-метил-8-(1-(метил-d3)-1H-индазол-5-ил)-6-(фенилсульфонил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она (35,0 мг, 55,9 мкмоль) и 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидина (20,0 мг, 81,6 мкмоль, Astateh Inc.) в диоксане/воде (5:1, 2 мл) обрабатывали карбонатом калия (20 мг, 144,9 мкмоль) и аддуктом [1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]палладия (II) дихлорметана (5 мг, 6,2 мкмоль) при комнатной температуре, а затем перемешивали при 100°C в течение 30 минут. К полученной смеси добавляли 2 мл MeOH и гидроксид натрия (0,5 мл, 0,9 ммоль, 3 М в воде) перед перемешиванием при 60°C в течение 1 часа. Полученную смесь разбавляли MeOH (2 мл) и подкисляли трифторуксусной кислотой (TFA, 0,2 мл). Полученную смесь очищали препаративной ЖХМС (колонка XBridge C18, элюировали градиентом ацетонитрила в воде с 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемого продукта (10,2 мг, 25,6 мкмоль, 63,6%) в виде соли трифторуксусной кислоты, белого твердого вещества. ЖХМС для $C_{28}H_{23}D_3N_9O_2$ (M+H)⁺: m/z=523,2; Получено: 523,2.

Пример 111. 2-(1-(4-(3-Метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2H)-ил)пиперидин-1-ил)циклобутил)ацетонитрил



Стадия 1: 3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(пиперидин-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-он

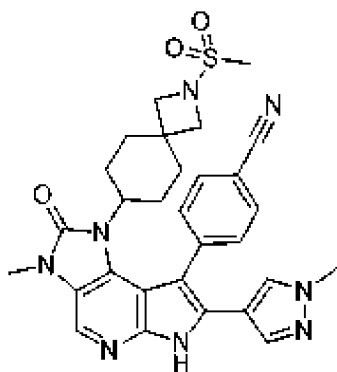


Указанное в заголовке соединение получали согласно процедурам, описанным в примере 101, с использованием трет-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилата вместо 2-((1s,3s)-3-аминоциклобутил)ацетонитрила, HCl соли, в виде исходного материала. ЖХМС рассчитано для: $C_{26}H_{28}N_9O$ ($M+H$)⁺: $m/z=482,2$; получено: 482,2.

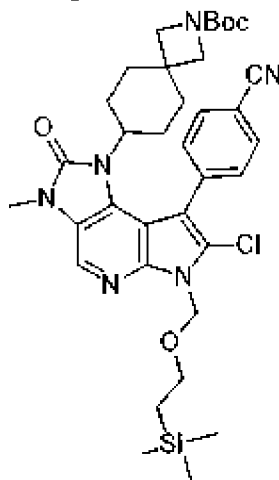
Стадия 2: 2-(1-(4-(3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2H)-ил)пиперидин-1-ил)циклобутил)ацетонитрил

К раствору 3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(пиперидин-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она (25,0 мг, 0,052 ммоль) в BuOH (1,0 мл) добавляли раствор 2-циклобутилиденацетонитрила (6,0 мг, 0,064 ммоль) в THF (1,0 мл), а затем KOH (2,0 М, водн.) (1,0 мл, 2,00 ммоль). Смесь нагревали до 80°C в течение 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь обрабатывали TFA (1,0 мл). Смесь очищали с использованием преп.-ЖХМС (колонка XBridge C18, элюировали градиентом ацетонитрила/воды, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемого продукта в виде его соли TFA. ЖХМС рассчитано для $C_{32}H_{35}N_{10}O$ ($M+H$)⁺: $m/z=575,3$; получено: 575,3.

Пример 112. 4-(3-Метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(2-(метилсульфонил)-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-ил)бензонитрил

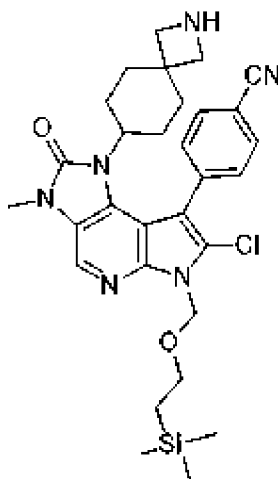


Стадия 1. трет-Бутил-7-(7-хлор-8-(4-цианофенил)-3-метил-2-оксо-6-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]тиридин-1(2H)-ил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат



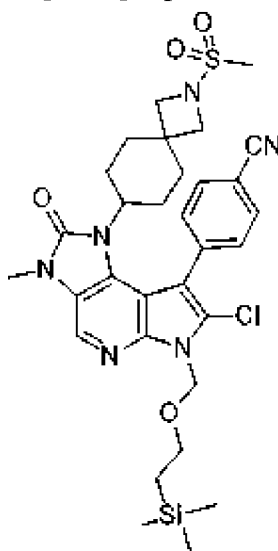
Указанное в заголовке соединение получали согласно процедурам, описанным в примере 104, с использованием (4-цианофенил)бороновой кислоты вместо (1-метил-1H-индазол-5-ил)бороновой кислоты и трет-бутил-7-(8-бром-7-хлор-3-метил-2-оксо-6-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2H)-ил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата вместо трет-бутил((1S,3S)-3-(8-бром-7-хлор-3-метил-2-оксо-6-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2H)-ил)циклобутил)карбамата на стадии 6. ЖХ-МС рассчитано для $C_{35}H_{46}ClN_6O_4Si$ ($M+H$)⁺ : $m/z=677,3$; получено 677,3.

Стадия 2. 4-(7-Хлор-3-метил-2-оксо-1-(2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-6-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]тиридин-8-ил)бензонитрил



К суспензии трет-бутил-7-(7-хлор-8-(4-цианофенил)-3-метил-2-оксо-6-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2H)-ил)-2-азаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (97,7 мг, 0,143 ммоль) в безводном метаноле (2,04 мл) в атмосфере азота добавляли ацетилхлорид (0,203 мл, 2,86 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов и концентрировали до остатка. Остаток концентрировали из ацетонитрила (3х) с получением требуемого продукта в виде желтого окрашенного твердого вещества (85,3 мг, 96,9%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{30}H_{38}ClN_6O_2Si$ $(M+H)^+$: $m/z=577,2$; получено 577,2.

Стадия 3. 4-(7-Хлор-3-метил-1-(2-(метилсульфонил)-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-оксо-6-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-ил)бензонитрил



К раствору 4-(7-хлор-3-метил-2-оксо-1-(2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-6-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-ил)бензонитрила (42,4 мг, 0,069 ммоль) в безводном дихлорметане (1,15 мл) последовательно добавляли триэтиламин (0,276 моль, 0,039 мл) и метансульфонилхлорид (0,104 ммоль, 12,0 мг). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разбавляли 15 мл воды и 30 мл дихлорметана. Слой дихлорметана отделяли и промывали насыщенным раствором

хлорида натрия. Сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением требуемого продукта в виде рыжеватого твердого вещества (40,6 мг, 90,2%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{31}H_{40}ClN_6O_4SSi$ (M+H)⁺: m/z=655,2; получено 655,3.

Стадия 4. 4-(3-Метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(2-(метилсульфонил)-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-ил)бензонитрил

В сосуде для микроволновой обработки 4-(7-хлор-3-метил-1-(2-(метилсульфонил)-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-оксо-6-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-ил)бензонитрил (6,77 мг, 0,010 ммоль) объединяли с 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразолом (5,37 мг, 0,026 ммоль), XPhos Pd G2 (2,44 мг, 3,10 мкмоль), карбонатом цезия (10,1 мг, 0,031 ммоль) и смесью 4:1 диоксана и воды (0,276 мл/0,069 мл). Растворитель орошали азотом и нагревали до 70°C в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали через фильтрующий картридж 0,45 микрон и фильтрат концентрировали, сушили над безводным сульфатом натрия. Фильтровали и концентрировали до остатка. Остаток растворяли в дихлорметане (0,50 мл) и добавляли TFA (0,50 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа и концентрировали. Полученный остаток растворяли в THF (0,30 мл)/метаноле (0,30 мл) и добавляли 1 М раствор гидроксида натрия в воде. Полученную смесь перемешивали в течение 1,5 часа и подкисляли TFA (0,310 ммоль, 0,024 мл), разбавляли ацетонитрилом/метанолом и очищали преп.-ЖХМС (колонок XBridge C18, элюировали градиентом ацетонитрила/воды, что содержит 0,1% TFA, при скорости потока 60 мл/мин) с получением требуемого продукта в виде белого твердого вещества после лиофилизации (3,80 мг, 53,7%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{29}H_{31}N_8O_3S$ (M+H)⁺: m/z=571,2; получено 571,3.

Пример А. Анализ связывания JAK2 LanthaScreen JH1

В анализе связывания JAK2 JH1 использовали каталитический домен (JH1, аминокислоты 826-1132) человеческого JAK2, выраженный в виде N-концевого FLAG-меченного, биотинилированного белка в бакуловирусной системе экспрессии (Carna Biosciences, продукт № 08-445-20N). Анализ проводили в черных 384-луночных полистироловых планшетах в конечном реакционном объеме 20 мкл. JAK2 JH1 (1,5 нМ) инкубировали с соединениями (100 нЛ серийно разбавленных в ДМСО) в присутствии 50 нМ флуоресцентного трейсера JAK2-JH1 и 0,5 нМ стрептавидин-Tb криптата (Cisbio Part №610SATLB) в буфере для анализа (50 мМ Tris, pH=7,5, 10 мМ MgCl₂, 0,01% Brij-35, 0,1% BSA, 1 мМ EGTA, 5% глицерина и 5 мМ DTT). Неспецифическое связывание осуществляли в присутствии 2 мМ АТР. После инкубации в течение 2 часов при 25°C сигналы LanthaScreen считывали на планшет-ридере PHERAstar FS (BMG LABTECH). Данные анализировали с помощью IDBS XLfit и программного обеспечения GraphPad Prism 5.0 с использованием кривой дозового ответа с четырьмя параметрами для определения IC₅₀ для каждого соединения.

Пример В. Анализ связывания JAK2 LanthaScreen JH2-WT

В анализе связывания JAK2 JH2-WT использовали псевдо-киназный домен (JH2, аминокислоты 536-812 с 3 поверхностными мутациями W659A, W777A, F794H) человеческого JAK2 дикого типа, выраженный в виде С-концевого His-Avi-меченного, биотинилированного белка в бакуловирусной системе экспрессии (BPS Bioscience, № каталога 79463). Анализ проводили в черных 384-луночных полистироловых планшетах в конечном реакционном объеме 20 мкл. JAK2 JH2-WT (0,145 нМ) инкубировали с соединениями (100 нЛ серийно разбавленных в ДМСО) в присутствии 50 нМ флуоресцентного трейсера JAK2-JH2 (MedChem Express № каталога HY-102055) и 0,25 нМ стрептавидин-Tb криптата (Cisbio Part №610SATLB) в буфере для анализа (50 мМ Tris, pH=7,5, 10 мМ MgCl₂, 0,01% Brij-35, 0,1% BSA, 1 мМ EGTA, 5% глицерина и 5 мМ DTT). Неспецифическое связывание осуществляли в присутствии 2 мМ АТР. После инкубации в течение 1 часа при 25°C сигналы LanthaScreen считывали на планшет-ридере PHERAstar FS (BMG LABTECH). Данные анализировали с помощью IDBS XLfit и программного обеспечения GraphPad Prism 5.0 с использованием кривой дозового ответа с четырьмя параметрами для определения IC₅₀ для каждого соединения.

Пример С. Анализ связывания JAK2 LanthaScreen JH2-V617F

В анализе связывания JAK2 JH2-V617F использовали псевдо-киназный домен (JH2, аминокислоты 536-812 с 3 поверхностными мутациями W659A, W777A, F794H) человеческого V617F мутанта JAK2, выраженный в виде С-концевого His-Avi-меченного, биотинилированного белка в бакуловирусной системе экспрессии (BPS Bioscience, № каталога 79498). Анализ проводили в черных 384-луночных полистироловых планшетах в конечном реакционном объеме 20 мкл. JAK2 JH2-V617F (0,26 нМ) инкубировали с соединениями (100 нЛ серийно разбавленных в ДМСО) в присутствии 50 нМ флуоресцентного трейсера JAK2-JH2 (MedChem Express № каталога HY-102055) и 0,25 нМ стрептавидин-Tb криптата (Cisbio Part №610SATLB) в буфере для анализа (50 мМ Tris, pH=7,5, 10 мМ MgCl₂, 0,01% Brij-35, 0,1% BSA, 1 мМ EGTA, 5% глицерина и 5 мМ DTT). Неспецифическое связывание осуществляли в присутствии 2 мМ АТР. После инкубации в течение 1 часа при 25°C сигналы LanthaScreen считывали на планшет-ридере PHERAstar FS (BMG LABTECH). Данные анализировали с помощью IDBS XLfit и программного обеспечения GraphPad Prism 5.0 с использованием кривой дозового ответа с четырьмя параметрами для определения IC₅₀ для каждого соединения.

Пример D. Анализ активности фермента JAK2 HTRF

В анализах активности фермента JAK2 использовали каталитический домен (JH1, аминокислоты 808-1132) человеческого JAK2, выраженный в виде N-концевого His-меченного белка в бакуловирусной системе экспрессии (BPS Bioscience, № каталога 40450). Анализы проводили в черных 384-луночных полистироловых планшетах в конечном реакционном объеме 20 мкл. JAK2 (0,015 нМ) инкубировали с соединениями (100 нЛ, серийно разведенных в ДМСО) в присутствии АТР (30 мкМ или 1 мМ) и 500 нМ меченного биотином пептида EQEDEPEGDYFEWLE (SEQ ID NO.: 1) (BioSource

International, синдивидуальный синтез) в буфере для анализа (50 мМ Tris, pH=7,5, 10 мМ MgCl₂, 0,01% Brij-35, 0,1% BSA, 1 мМ EGTA, 5% глицерина и 5 мМ DTT) в течение 60 минут при 25°C. Реакции останавливали добавлением 10 мкл буфера для обнаружения (50 мМ Tris, pH 7,8, 0,5 мг/мл BSA, 150 мМ NaCl), дополненного ЭДТА, LANCE Eu-W1024 антифосфотиозином (PY20), (PerkinElmer, № каталога AD0067) и стрептавидином SureLight APC (PerkinElmer № каталога CR130-100), для конечной концентрации 15 мМ, 1,5 нМ и 75 нМ, соответственно. Сигналы HTRF считывали через 30 минут инкубации при комнатной температуре на планшет-ридере PHERAstar FS (BMG LABTECH). Данные анализировали с помощью IDBS XLfit и программного обеспечения GraphPad Prism 5.0 с использованием кривой дозового ответа с четырьмя параметрами для определения IC₅₀ для каждого соединения.

Соединения по настоящему изобретению проверяли в одном или нескольких анализах, описанных в примерах A-D, и полученные данные приведены в таблице А.

Таблица А.

Пример	JH1 BIND	JH2 BIND WT	JH2 BIND V617F
1	++	++	+++
2	++	++	+++
3	++	++	++
4	++	+++	+++
5	+++	+++++	+++++
6	++	+++	+++
7	++	+++	+++
8	++	++	+++
9	+++++	+++++	+++++
10	++	++	+++
11	++	++	++
12	++	++	+++
13	+++	+++++	+++++
14	+++	+++++	+++++
15	++	+++	+++
16	+++++	+++++	+++++
17	+++++	+++++	+++++
18	+++	+	+
19	++	+	+
20	+++	+	+
21	+++	+	+

22	+++	++	++
23	+++	++	+++
24	++++	+	+
25	++++	+	+
26	+++++	+	+
27	+++	+	+
28	+++	+	+
29	+++	+	+
30	+++	+	+
31	+++	+	+
32	++	+	+
33	++	+	+
34	++++	++++	+++++
35	+++++	+++	+++
36	+++	+	+
37	+++++	+	+
38	+++++	++	++
39	+++++	++	++
40	+++++	++++	+++++
41	+++++	+++++	+++++
42	+++++	+++++	+++++
43	+++++	+++++	+++++
44	+++	+	+
45	++	+	++
46	++++	+	+
47	+++	+	+
48	+++++	+	+
49	+++	+	+
50	++++	+	+
51	+++++	+	+
52	+++	+	+
53	+++	+	+
54	+++	+	+
55	+++++	+	+

56	+++	+	+
57	+++	+	+
58	+++	+	++
59	+++	+	+
60	+++++	+	+
61	+++++	+	+
62	+++++	++	++
63	+++++	+	+
64	+++++	+	++
65	+++++	++	++
66	+++++	++	++
67	+++++	++	++
68	++++	+	+
69	+++++	+	+
70	+++++	+++	+++
71	++++	+	++
72	++++	+	++
73	+++++	+	+
74	++++	+	+
75	++++	+	+
76	+++++	++	++
77	+++++	++	++
78	+++++	++	++
79	+++	+	++
80	+++	+	+
81	+++++	+	++
82	+++++	+++	++++
83	+++++	+	++
84	+++++	+	+
85	+++++	+	++
86	+++++	+	++
87	+++++	+	+
88	+++++	+	++
89	++++	+	+

90	+++++	+	+
91	+++++	+	+
92	+++++	+	+
93	+++++	+	+
94	+++++	+	+
95	+++++	+	++
96	+++++	+++++	+++++
97	+++++	++	+++
98	+++++	++	++
99	+++++	++++	++++
100	++++	+++	+++
101	+++	+	+
102	++	+	+
103	+++	+	+
104	++++	+	+
105	+++++	+	+
106	+++++	+	+
107	+++	++	++
108	+++++	+	+
109	+++++	+	+
110	+++++	+	+
111	++++	+	+
112	++++	+	+

+ относится к $IC_{50} \leq 10$ нМ

++ относится к IC_{50} от > 10 нМ до ≤ 100 нМ

+++ относится к IC_{50} от > 100 нМ до ≤ 500 нМ

++++ относится к IC_{50} от > 500 нМ до ≤ 1000 нМ

+++++ относится к $IC_{50} > 1000$ нМ

Пример Е. Культура клеток и клеточный анализ фосфорилирования STAT5 (Tyr694)

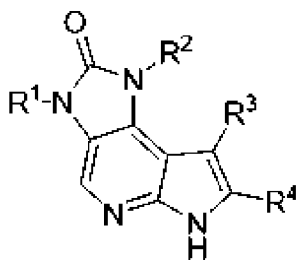
Клетки Ba/F3, экспрессирующие человеческий JAK2 V617F/EPOR (мышинный JAK2 WT, нокаутированный CRISPR), культивировали в среде RPMI с 10% FBS, 1 мкг/мл пурамицина, 1 мг/мл генетицина (Thermo Fisher). Клетки Ba/F3, экспрессирующие человеческий JAK2 WT/EPOR, культивировали в среде RPMI с 10% FBS, 1 мкг/мл пурамицина, 1 мг/мл генетицина и 2 нг/мл ЕРО. За 24 часа до анализа культуральную среду для клеток JAK2 V617F/EPOR Ba/F3 меняли на RPMI с 10% FBS без антибиотика

(среда для анализа 1). Культуральную среду для клеток Ba/F3, экспрессирующих человеческий JAK2 WT/EPOR, меняли на RPMI с 10% FBS и 2 нг/мл EPO (R&D systems) без антибиотика (среда для анализа 2). 50 нл/лунка исследуемых соединений в ДМСО переносили в 384 белый планшет для клеточных культур малого объема (Greiner Bio-one) с помощью жидкостного манипулятора ECHO (Labcyte). Клетки центрифугировали, ресуспендировали в соответствующей свежей среде для анализа и дозировали по 10 мкл/лунку (6×10^6 клеток/мл) с 0,5% ДМСО в конечном анализе. После того, как обработанные клетки инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в течение 2 часов, добавляли 4 мкл/лунка буфера для лизиса (100X блокирующий буфер, разбавленный в 25 раз в 4X буфере для лизиса, Perkin-Elmer) и инкубировали при комнатной температуре в течение 60 минут при осторожном встряхивании на орбитальном шейкере при 600 об/мин. Антитело к криптану фосфо-STAT5 и антитело к фосфо-STAT5 d2 (1:1 об/об, Perkin-Elmer) предварительно смешивали и разводили в 20 раз в буфере для обнаружения. 4 мкл предварительно смешанного раствора антител добавляли в каждую лунку с последующей инкубацией в течение 16 часов при комнатной температуре. Активность продукта определяли путем измерения флуоресценции при 620 нм и 665 нм на микропланшетном ридере Pherastar (BMG Labtech). Рассчитывали соотношение (665/620 нм) для каждой лунки. Лунки с ДМСО использовали в качестве положительных контролей, а лунки, содержащие контрольное соединение в высокой концентрации, использовали в качестве отрицательных контролей. Определение IC₅₀ выполняли путем подбора кривой процентной контрольной активности по сравнению с логарифмом концентрации соединения с использованием программного обеспечения Genedata Screener.

Разнообразные модификации изобретения, в дополнение к описанным в настоящем документе, будут очевидны квалифицированным специалистам в данной области техники из предыдущего описания. Такие модификации также входят в объем прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, включая все патенты, заявки на патенты и публикации, цитируемые в настоящей заявке, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил R^1 необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{1A} ;

каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, оксо, CN, NO_2 , OR^{a11} , SR^{a11} , $NHOR^{a11}$, $C(O)R^{b11}$, $C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $C(O)NR^{c11}(OR^{a11})$, $C(O)OR^{a11}$, $OC(O)R^{b11}$, $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(O)R^{b11}$, $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$, $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$, $C(=NR^{e11})R^{b11}$, $C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}C(=NR^{e11})R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)NR^{c11}R^{d11}$, $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)(=NR^{e11})R^{b11}$, $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)R^{b11}$, $S(O)NR^{c11}R^{d11}$, $S(O)_2R^{b11}$, $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$, $OS(O)(=NR^{e11})R^{b11}$ и $OS(O)_2R^{b11}$;

каждый R^{a11} , R^{b11} , R^{c11} и R^{d11} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил R^{a11} , R^{b11} , R^{c11} и R^{d11} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^M ;

каждый R^{e11} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

R^2 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^2 необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{2A} ;

каждый R^{2A} независимо выбран из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO_2 , OR^{a21} , SR^{a21} , $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$,

$\text{NR}^{c21}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c21}\text{R}^{d21}$, $\text{C}(\text{=NR}^{e21})\text{R}^{b21}$, $\text{C}(\text{=NR}^{e21})\text{NR}^{c21}\text{R}^{d21}$, $\text{NR}^{c21}\text{C}(\text{=NR}^{e21})\text{NR}^{c21}\text{R}^{d21}$,
 $\text{NR}^{c21}\text{C}(\text{=NR}^{e21})\text{R}^{b21}$, $\text{NR}^{c21}\text{S}(\text{O})\text{R}^{b21}$, $\text{NR}^{c21}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c21}\text{R}^{d21}$, $\text{NR}^{c21}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b21}$,
 $\text{NR}^{c21}\text{S}(\text{O})(\text{=NR}^{e21})\text{R}^{b21}$, $\text{NR}^{c21}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c21}\text{R}^{d21}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{b21}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c21}\text{R}^{d21}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b21}$,
 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c21}\text{R}^{d21}$, $\text{OS}(\text{O})(\text{=NR}^{e21})\text{R}^{b21}$, $\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{b21}$, SF_5 , $\text{P}(\text{O})\text{R}^{f21}\text{R}^{g21}$, $\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{h21})(\text{OR}^{i21})$,
 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{h21})(\text{OR}^{i21})$ и $\text{BR}^{j21}\text{R}^{k21}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{2A} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{2B} ;

каждый R^{a21} , R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{a21} , R^{c21} и R^{d21} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{2B} ;

или любые R^{c21} и R^{d21} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-10-членную гетероарильную или 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-10-членная гетероарильная или 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} ;

каждый R^{b21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{b21} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{2B} ;

каждый R^{e21} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{f21} и R^{g21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-,

$_6$ алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{h21} и R^{i21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{j21} и R^{k21} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любые R^{j21} и R^{k21} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{2B} независимо выбран из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO₂, OR^{a22}, SR^{a22}, NHOR^{a22}, C(O)R^{b22}, C(O)NR^{c22}R^{d22}, C(O)NR^{c22}(OR^{a22}), C(O)OR^{a22}, OC(O)R^{b22}, OC(O)NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}C(O)R^{b22}, NR^{c22}C(O)OR^{a22}, NR^{c22}C(O)NR^{c22}R^{d22}, C(=NR^{e22})R^{b22}, C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}C(=NR^{e22})R^{b22}, NR^{c22}S(O)R^{b22}, NR^{c22}S(O)NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}S(O)₂R^{b22}, NR^{c22}S(O)(=NR^{e22})R^{b22}, NR^{c22}S(O)₂NR^{c22}R^{d22}, S(O)R^{b22}, S(O)NR^{c22}R^{d22}, S(O)₂R^{b22}, S(O)₂NR^{c22}R^{d22}, OS(O)(=NR^{e22})R^{b22}, OS(O)₂R^{b22}, SF₅, P(O)R^{f22}R^{g22}, OP(O)(OR^{h22})(ORⁱ²²), P(O)(OR^{h22})(ORⁱ²²) и BR^{j22}R^{k22}, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{2B} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{2C} ;

каждый R^{a22} , R^{c22} и R^{d22} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{a22} , R^{c22} и R^{d22} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{2C} ;

или любые R^{c22} и R^{d22} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-10-членную гетероарильную или 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-10-членная гетероарильная или 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2C} ;

каждый R^{b22} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{b22} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{2C} ;

каждый R^{e22} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{f22} и R^{g22} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{h22} и R^{i22} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{j22} и R^{k22} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любые R^{j22} и R^{k22} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{2C} независимо выбран из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO_2 , OR^{a23} , SR^{a23} , $NHOR^{a23}$, $C(O)R^{b23}$, $C(O)NR^{c23}R^{d23}$, $C(O)NR^{c23}(OR^{a23})$, $C(O)OR^{a23}$, $OC(O)R^{b23}$, $OC(O)NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}C(O)R^{b23}$, $NR^{c23}C(O)OR^{a23}$, $NR^{c23}C(O)NR^{c23}R^{d23}$, $C(=NR^{e23})R^{b23}$, $C(=NR^{e23})NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}C(=NR^{e23})NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}C(=NR^{e23})R^{b23}$, $NR^{c23}S(O)R^{b23}$, $NR^{c23}S(O)NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}S(O)_2R^{b23}$, $NR^{c23}S(O)(=NR^{e23})R^{b23}$, $NR^{c23}S(O)_2NR^{c23}R^{d23}$, $S(O)R^{b23}$, $S(O)NR^{c23}R^{d23}$, $S(O)_2R^{b23}$, $S(O)_2NR^{c23}R^{d23}$, $OS(O)(=NR^{e23})R^{b23}$ и $OS(O)_2R^{b23}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, фенил, C_{3-7} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный

гетероарил)-C₁₋₆ алкил-, (4-7-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{2C} обязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M;

каждый R^{a23}, R^{c23} и R^{d23} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, фенила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, фенил, C₃₋₇ циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{a23}, R^{c23} и R^{d23} обязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M;

или любые R^{c23} и R^{d23}, присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-6-членную гетероарильную или 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-6-членная гетероарильная или 4-7-членная гетероциклоалкильная группа обязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M;

каждый R^{b23} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, фенила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, фенил, C₃₋₇ циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{b23} обязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M;

каждый R^{e23} независимо выбран из H, OH, CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, фенила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-;

R³ выбран из H, галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, NHOR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)NR^{c3}(OR^{a3}), C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})R^{b3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})R^{b3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)(=NR^{e3})R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3}, S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, OS(O)(=NR^{e3})R^{b3}, OS(O)₂R^{b3}, SF₅, P(O)R^{f3}R^{g3}, OP(O)(OR^{h3})(ORⁱ³), P(O)(OR^{h3})(ORⁱ³) и BR^{j3}R^{k3}, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-

членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R³ необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{3A};

каждый R^{a3}, R^{c3} и R^{d3} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{a3}, R^{c3} и R^{d3} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{3A};

или любые R^{c3} и R^{d3}, присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-10-членную гетероарильную или 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-10-членная гетероарильная или 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3A};

каждый R^{b3} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{b3} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{3A};

каждый R^{e3} независимо выбран из H, OH, CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-;

каждый R^{f3} и R^{g3} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-;

каждый R^{h3} и Rⁱ³ независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-;

каждый R^{j3} и R^{k3} независимо выбран из OH, C₁₋₆ алкокси и C₁₋₆ галогеналкокси;

или любые R^{j3} и R^{k3}, присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом

В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{3A} независимо выбран из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO₂, OR^{a31}, SR^{a31}, NHOR^{a31}, C(O)R^{b31}, C(O)NR^{c31}R^{d31}, C(O)NR^{c31}(OR^{a31}), C(O)OR^{a31}, OC(O)R^{b31}, OC(O)NR^{c31}R^{d31}, NR^{c31}R^{d31}, NR^{c31}NR^{c31}R^{d31}, NR^{c31}C(O)R^{b31}, NR^{c31}C(O)OR^{a31}, NR^{c31}C(O)NR^{c31}R^{d31}, C(=NR^{e31})R^{b31}, C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}, NR^{c31}C(=NR^{e31})NR^{c31}R^{d31}, NR^{c31}C(=NR^{e31})R^{b31}, NR^{c31}S(O)R^{b31}, NR^{c31}S(O)NR^{c31}R^{d31}, NR^{c31}S(O)₂R^{b31}, NR^{c31}S(O)(=NR^{e31})R^{b31}, NR^{c31}S(O)₂NR^{c31}R^{d31}, S(O)R^{b31}, S(O)NR^{c31}R^{d31}, S(O)₂R^{b31}, S(O)₂NR^{c31}R^{d31}, OS(O)(=NR^{e31})R^{b31}, OS(O)₂R^{b31}, SF₅, P(O)R^{f31}R^{g31}, OP(O)(OR^{h31})(ORⁱ³¹), P(O)(OR^{h31})(ORⁱ³¹) и BR^{j31}R^{k31}, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{3A} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{3B} ;

каждый R^{a31} , R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{a31} , R^{c31} и R^{d31} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{3B} ;

или любые R^{c31} и R^{d31} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-10-членную гетероарильную или 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-10-членная гетероарильная или 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3B} ;

каждый R^{b31} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{b31} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными

заместителями R^{3B} ;

каждый R^{e31} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{f31} и R^{g31} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{h31} и R^{i31} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{j31} и R^{k31} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любые R^{j31} и R^{k31} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{3B} независимо выбран из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO_2 , OR^{a32} , SR^{a32} , $NHOR^{a32}$, $C(O)R^{b32}$, $C(O)NR^{c32}R^{d32}$, $C(O)NR^{c32}(OR^{a32})$, $C(O)OR^{a32}$, $OC(O)R^{b32}$, $OC(O)NR^{c32}R^{d32}$, $NR^{c32}R^{d32}$, $NR^{c32}NR^{c32}R^{d32}$, $NR^{c32}C(O)R^{b32}$, $NR^{c32}C(O)OR^{a32}$, $NR^{c32}C(O)NR^{c32}R^{d32}$, $C(=NR^{e32})R^{b32}$, $C(=NR^{e32})NR^{c32}R^{d32}$, $NR^{c32}C(=NR^{e32})NR^{c32}R^{d32}$, $NR^{c32}C(=NR^{e32})R^{b32}$, $NR^{c32}S(O)R^{b32}$, $NR^{c32}S(O)NR^{c32}R^{d32}$, $NR^{c32}S(O)_2R^{b32}$, $NR^{c32}S(O)(=NR^{e32})R^{b32}$, $NR^{c32}S(O)_2NR^{c32}R^{d32}$, $S(O)R^{b32}$, $S(O)NR^{c32}R^{d32}$, $S(O)_2R^{b32}$, $S(O)_2NR^{c32}R^{d32}$, $OS(O)(=NR^{e32})R^{b32}$, $OS(O)_2R^{b32}$, SF_5 , $P(O)R^{f32}R^{g32}$, $OP(O)(OR^{h32})(OR^{i32})$, $P(O)(OR^{h32})(OR^{i32})$ и $BR^{j32}R^{k32}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{3B} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{3C} ;

каждый R^{a32} , R^{c32} и R^{d32} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный

гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{a32} , R^{c32} и R^{d32} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{3C} ;

или любые R^{c32} и R^{d32} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-10-членную гетероарильную или 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-10-членная гетероарильная или 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3C} ;

каждый R^{b32} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{b32} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{3C} ;

каждый R^{e32} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{f32} и R^{g32} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{h32} и R^{i32} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{j32} и R^{k32} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любые R^{j32} и R^{k32} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{3C} независимо выбран из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный

гетероарил)-C₁₋₆ алкил-, (4-7-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, CN, NO₂, OR^{a33}, SR^{a33}, NHOR^{a33}, C(O)R^{b33}, C(O)NR^{c33}R^{d33}, C(O)NR^{c33}(OR^{a33}), C(O)OR^{a33}, OC(O)R^{b33}, OC(O)NR^{c33}R^{d33}, NR^{c33}R^{d33}, NR^{c33}NR^{c33}R^{d33}, NR^{c33}C(O)R^{b33}, NR^{c33}C(O)OR^{a33}, NR^{c33}C(O)NR^{c33}R^{d33}, C(=NR^{e33})R^{b33}, C(=NR^{e33})NR^{c33}R^{d33}, NR^{c33}C(=NR^{e33})NR^{c33}R^{d33}, NR^{c33}C(=NR^{e33})R^{b33}, NR^{c33}S(O)R^{b33}, NR^{c33}S(O)NR^{c33}R^{d33}, NR^{c33}S(O)₂R^{b33}, NR^{c33}S(O)(=NR^{e33})R^{b33}, NR^{c33}S(O)₂NR^{c33}R^{d33}, S(O)R^{b33}, S(O)NR^{c33}R^{d33}, S(O)₂R^{b33}, S(O)₂NR^{c33}R^{d33}, OS(O)(=NR^{e33})R^{b33} и OS(O)₂R^{b33}, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, фенил, C₃₋₇ циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил-, (4-7-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{3C} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M;

каждый R^{a33}, R^{c33} и R^{d33} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, фенила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, фенил, C₃₋₇ циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{a33}, R^{c33} и R^{d33} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M;

или любые R^{c33} и R^{d33}, присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-6-членную гетероарильную или 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-6-членная гетероарильная или 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M;

каждый R^{b33} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, фенила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, фенил, C₃₋₇ циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{b33} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M;

каждый R^{e33} независимо выбран из H, OH, CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, фенила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-;

R⁴ выбран из галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный

гетероарил)-C₁₋₆ алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, NHOR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)NR^{c4}(OR^{a4}), C(O)OR^{a4}, OC(O)R^{b4}, OC(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NR^{e4})R^{b4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})R^{b4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)(=NR^{e4})R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4}, S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, OS(O)(=NR^{e4})R^{b4}, OS(O)₂R^{b4}, SF₅, P(O)R^{f4}R^{g4}, OP(O)(OR^{h4})(ORⁱ⁴), P(O)(OR^{h4})(ORⁱ⁴) и BR^{j4}R^{k4}, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R⁴ необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{4A};

каждый R^{a4}, R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{a4}, R^{c4} и R^{d4} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{4A};

или любые R^{c4} и R^{d4}, присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-10-членную гетероарильную или 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-10-членная гетероарильная или 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A};

каждый R^{b4} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{b4} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{4A};

каждый R^{e4} независимо выбран из H, OH, CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-;

каждый R^{f4} и R^{g4} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀

циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{h4} и R^{i4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{j4} и R^{k4} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любые R^{j4} и R^{k4} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{4A} независимо выбран из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO₂, OR^{a41}, SR^{a41}, NHOR^{a41}, C(O)R^{b41}, C(O)NR^{c41}R^{d41}, C(O)NR^{c41}(OR^{a41}), C(O)OR^{a41}, OC(O)R^{b41}, OC(O)NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}C(O)R^{b41}, NR^{c41}C(O)OR^{a41}, NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}, C(=NR^{e41})R^{b41}, C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}C(=NR^{e41})R^{b41}, NR^{c41}S(O)R^{b41}, NR^{c41}S(O)NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}S(O)₂R^{b41}, NR^{c41}S(O)(=NR^{e41})R^{b41}, NR^{c41}S(O)₂NR^{c41}R^{d41}, S(O)R^{b41}, S(O)NR^{c41}R^{d41}, S(O)₂R^{b41}, S(O)₂NR^{c41}R^{d41}, OS(O)(=NR^{e41})R^{b41}, OS(O)₂R^{b41}, SF₅, P(O)R^{f41}R^{g41}, OP(O)(OR^{h41})(ORⁱ⁴¹), P(O)(OR^{h41})(ORⁱ⁴¹) и BR^{j41}R^{k41}, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{4A} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{a41} , R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{a41} , R^{c41} и R^{d41} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

или любые R^{c41} и R^{d41} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-10-членную гетероарильную или 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-10-членная гетероарильная или 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо

выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{b41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{b41} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{e41} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{f41} и R^{g41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{h41} и R^{i41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^{j41} и R^{k41} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любые R^{j41} и R^{k41} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{4B} независимо выбран из галогена, оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO₂, OR^{a42}, SR^{a42}, NHOR^{a42}, C(O)R^{b42}, C(O)NR^{c42}R^{d42}, C(O)NR^{c42}(OR^{a42}), C(O)OR^{a42}, OC(O)R^{b42}, OC(O)NR^{c42}R^{d42}, NR^{c42}R^{d42}, NR^{c42}NR^{c42}R^{d42}, NR^{c42}C(O)R^{b42}, NR^{c42}C(O)OR^{a42}, NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}, C(=NR^{e42})R^{b42}, C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}, NR^{c42}C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}, NR^{c42}C(=NR^{e42})R^{b42}, NR^{c42}S(O)R^{b42}, NR^{c42}S(O)NR^{c42}R^{d42}, NR^{c42}S(O)₂R^{b42}, NR^{c42}S(O)(=NR^{e42})R^{b42}, NR^{c42}S(O)₂NR^{c42}R^{d42}, S(O)R^{b42}, S(O)NR^{c42}R^{d42}, S(O)₂R^{b42}, S(O)₂NR^{c42}R^{d42}, OS(O)(=NR^{e42})R^{b42}, OS(O)₂R^{b42}, SF₅, P(O)R^{f42}R^{g42}, OP(O)(OR^{h42})(ORⁱ⁴²), P(O)(OR^{h42})(ORⁱ⁴²) и BR^{j42}R^{k42}, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10}

арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{4B} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{4C};

каждый R^{a42}, R^{c42} и R^{d42} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{a42}, R^{c42} и R^{d42} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{4C};

или любые R^{c42} и R^{d42}, присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-10-членную гетероарильную или 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-10-членная гетероарильная или 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4C};

каждый R^{b42} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{b42} необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными заместителями R^{4C};

каждый R^{e42} независимо выбран из H, OH, CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-;

каждый R^{f42} и R^{g42} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-;

каждый R^{h42} и Rⁱ⁴² независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-

членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-;

каждый R^{j42} и R^{k42} независимо выбран из OH, C₁₋₆ алкокси и C₁₋₆ галогеналкокси;

или любые R^{j42} и R^{k42}, присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила;

каждый R^{4C} независимо выбран из галогена, оксо, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, фенила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил-, (4-7-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, CN, NO₂, OR^{a43}, SR^{a43}, NHOR^{a43}, C(O)R^{b43}, C(O)NR^{c43}R^{d43}, C(O)NR^{c43}(OR^{a43}), C(O)OR^{a43}, OC(O)R^{b43}, OC(O)NR^{c43}R^{d43}, NR^{c43}R^{d43}, NR^{c43}NR^{c43}R^{d43}, NR^{c43}C(O)R^{b43}, NR^{c43}C(O)OR^{a43}, NR^{c43}C(O)NR^{c43}R^{d43}, C(=NR^{e43})R^{b43}, C(=NR^{e43})NR^{c43}R^{d43}, NR^{c43}C(=NR^{e43})NR^{c43}R^{d43}, NR^{c43}C(=NR^{e43})R^{b43}, NR^{c43}S(O)R^{b43}, NR^{c43}S(O)NR^{c43}R^{d43}, NR^{c43}S(O)₂R^{b43}, NR^{c43}S(O)(=NR^{e43})R^{b43}, NR^{c43}S(O)₂NR^{c43}R^{d43}, S(O)R^{b43}, S(O)NR^{c43}R^{d43}, S(O)₂R^{b43}, S(O)₂NR^{c43}R^{d43}, OS(O)(=NR^{e43})R^{b43} и OS(O)₂R^{b43}, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, фенил, C₃₋₇ циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{4C} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M;

каждый R^{a43}, R^{c43} и R^{d43} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, фенила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, фенил, C₃₋₇ циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{a43}, R^{c43} и R^{d43} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M;

или любые R^{c43} и R^{d43}, присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-6-членную гетероарильную или 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, где 5-6-членная гетероарильная или 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M;

каждый R^{b43} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, фенила, C₃₋₇ циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, фенил, C₃₋₇ циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклоалкил, фенил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{b43} необязательно

замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^M ;

каждый R^{e43} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, C_{3-7} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-7-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-7-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-;

каждый R^M независимо выбран из H, OH, галогена, оксо, CN, C(O)OH, NH_2 , NO_2 , SF_5 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил R^1 необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{1A} .

3. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{1A} независимо выбран из галогена, CN, NO_2 , OR^{all} и SR^{all} , где каждый R^{all} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил R^1 необязательно замещен OH.

5. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из H, метила, этила и гидроксипропила.

6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^2 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2A} .

7. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил и (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- R^2 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2A} .

8. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 выбран из H, C_{1-6} алкила, фенила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 6-10-членного гетероциклоалкила и (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 6-10-членный гетероциклоалкил и (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- R^2 необязательно замещен 1, 2,

3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2A} .

9. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{2A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, CN, NO_2 , OR^{a21} , SR^{a21} , $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $S(O)R^{b21}$, $S(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)_2R^{b21}$ и $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$, где C_{1-6} алкил R^{2A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} .

10. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{2A} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, OR^{a21} , $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$ и $S(O)R^{b21}$, где каждый C_{1-6} алкил и C_{3-10} циклоалкил R^{2A} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{2B} .

11. Соединение по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{a21} , R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил R^{a21} , R^{c21} и R^{d21} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} ;

или любые R^{c21} и R^{d21} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероарил или 4-6-членный гетероциклоалкил; и

где каждый R^{b21} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} .

12. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{a21} , R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

или любые R^{c21} и R^{d21} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный гетероциклоалкил; и

где каждый R^{b21} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} .

13. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{2A} независимо выбран из метила, циклобутила, метокси, этиламидо, метоксиэтиламидо, пиперидинилкарбонила, цианометила, метоксикарбонила, метоксикарбониламино, этоксикарбониламино, метиламинокарбонила и метилсульфонила, где каждый циклобутил R^{2A} необязательно замещен одним заместителем R^{2B} , который представляет собой C_{1-6} алкил, и где C_{1-6} алкил R^{2B} необязательно замещен циано.

14. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 выбран из H, метила, изопропила, изобутила, трет-бутила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, азабицикло[3.2.1]октанила, бицикло[2.2.1]гептанила, фенила, тетрагидропиранила, пиперидинила, азаспиро[3.5]нонанила, пиридила, бензофуранила и пиразолилметила, где каждый циклобутил, циклопентил, циклогексил, азабицикло[3.2.1]октанил, бицикло[2.2.1]гептанил, фенил, тетрагидропиранил, пиперидинил, азаспиро[3.5]нонанил, пиридил, бензофуранил и пиразолилметил

необязательно замещен 1 или 2 группами R^{2A} , независимо выбранными из метила, цианометилциклобутила, метокси, этиламида, метоксиэтиламида, пиперидинилкарбонила, цианометила, метоксикарбонила, метоксикарбониламино, этоксикарбониламино, метиламинокарбонила и метилсульфонила.

15. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^3 обязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3A} .

16. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 выбран из H, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^3 обязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3A} .

17. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 выбран из H, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила, где каждый C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил R^3 обязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3A} .

18. Соединение по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{3A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO_2 , OR^{a31} , $C(O)R^{b31}$, SR^{a31} , SO_2R^{b31} и $NR^{c31}R^{d31}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{3A} обязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3B} .

19. Соединение по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{3A} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, CN, OR^{a31} , $C(O)R^{b31}$ и SO_2R^{b31} , где каждый C_{1-6} алкил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный

гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил и C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил- R^{3A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3B} .

20. Соединение по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{3A} независимо выбран из C_{1-6} алкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, CN, $C(O)R^{b31}$, SO_2R^{b31} и OR^{a31} , где каждый C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил и фенил- C_{1-6} алкил- R^{3A} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{3B} , и где каждый R^{a31} и R^{b31} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

21. Соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{3B} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, 4-6-членного гетероциклоалкила, CN, NO_2 , OR^{a32} , SR^{a32} , $C(O)R^{b32}$, $C(O)NR^{c32}R^{d32}$ и $C(O)OR^{a32}$, где каждый фенил и 4-6-членный гетероциклоалкил R^{3B} необязательно замещен $S(O)_2R^{b33}$.

22. Соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{3B} независимо выбран из фенила, 4-6-членного гетероциклоалкила, CN, OR^{a32} , $C(O)R^{b32}$ и $C(O)OR^{a32}$, где каждый фенил R^{3B} необязательно замещен $S(O)_2R^{b33}$;

каждый R^{a32} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и 4-6-членного гетероциклоалкила; и

каждый R^{b32} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

23. Соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{3B} независимо выбран из фенила, морфолинила, CN, тетрагидропиранилокси, метилкарбонила и $C(O)OH$.

24. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 выбран из H, этинила, фенила, циклогексенила, пиразолила, циклопропила, дигидропиранила, азабицикло[4.1.0]гептанила, дигидроинденила, имидазопиридинила, пирроло[1,2-а]пиазинила, тетрагидротиено[3,2-с]пиридинила, тиено[3,2-с]пиридинила, изохинолинила, бензотиазолила, хроманила, тиазолила, индазолила, пиперидинила и пиридила, где каждый этинил, фенил, циклогексенил, пиразолил, циклопропил, дигидропиранил, азабицикло[4.1.0]гептанил, дигидроинденил, имидазопиридинил, пирроло[1,2-а]пиазинил, тетрагидротиено[3,2-с]пиридинил, тиено[3,2-с]пиридинил, изохинолинил, бензотиазолил, хроманил, тиазолил, индазолил, пиперидинил и пиридил необязательно замещен одной или двумя группами R^{3A} , независимо выбранными из метила, тридегтерометила, фенила, циано, гидроксид, метокси, циклопропила, цианоциклопропила, морфолинила, морфолинилциклопропила, пиперазинила, метилкарбонилпиперазинила, тетрагидропиранилоксиметила, бензила, карбоксибензила, метилкарбонила и метилсульфонила, где метильная группа метилкарбонила замещена метилсульфонилфенилом.

25. Соединение по любому из пп. 1-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_6 -

$_{10}$ арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4} и S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R⁴ необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A}.

26. Соединение по любому из пп. 1-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ выбран из C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4} и S(O)₂R^{b4}, где каждый C_{1-6} алкил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-6} алкил- R⁴ необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A}.

27. Соединение по любому из пп. 1-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ выбран из C_{1-6} алкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4} и S(O)₂R^{b4}, где каждый C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил- и C_{3-6} циклоалкил- C_{1-6} алкил- R⁴ необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4A}.

28. Соединение по любому из пп. 1-27 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{4A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, OR^{a41}, C(O)R^{b41}, C(O)NR^{c41}R^{d41} и C(O)OR^{a41}, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{4A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4B}.

29. Соединение по любому из пп. 1-27 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{4A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, OR^{a41}, C(O)R^{b41} и C(O)NR^{c41}R^{d41}, где каждый C_{1-6} алкил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{4A} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4B}; где каждый R^{a41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила; и где каждый R^{b41} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

30. Соединение по любому из пп. 1-27 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{4A} независимо выбран из фтора, метила, циано, гидроксид, метокси, N, N-диметиламинокарбонила, этила, 2-метилпропила, дифторэтила, гидроксид, циано, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидротиофен-1,1-диоксида, изопропилкарбонила, пиперидинилметила, пиридилокси, тетрагидропиранилокси, изопропокси, метокси и пиридилметила, где каждый метил, этил, 2-метилпропил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидротиофен-1,1-диоксид, пиперидинилметил, пиридилокси, тетрагидропиранокси, изопропокси, метокси и пиридилметил необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^{4B} , независимо выбранными из C_{1-6} алкила, OR^{a42} , C_{1-6} алкилсульфонила, ди(C_{1-6} алкил)амино и C_{1-6} алкилкарбонила, где ди(C_{1-6} алкил)амино необязательно замещен C_{1-6} алкилсульфонилом.

31. Соединение по любому из пп. 1-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из этила, гидроксидэтила, изопропилкарбонила, фенила, циклопропила, пиперидинила, дигидропиранила, пиразолила, циклогексенила, пиридила, пиразоло[1,5-a]пиримидинила, 5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразолила, циклопропилметила, фенилметила, циклопропиламинокарбонила и метилсульфонила, где каждый фенил, циклопропил, пиперидинил, дигидропиранил, пиразолил, циклогексенил, пиридил, пиразоло[1,5-a]пиримидинил, 5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразолил, циклопропилметил, фенилметил и циклопропиламинокарбонил R^4 необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^{4A} , независимо выбранными из CN, фтора, метила, этила, дифторэтила, 2-метилпропила, пиперидинила, пиперазинила, гидроксид, циано, метокси, N, N-диметиламинокарбонила, тетрагидротиофен-1,1-диоксида, изопропилкарбонила, пиперидинилметила, пиридилокси, тетрагидропиранилокси, изопропокси, метокси и пиридилметила;

где каждый метил, этил, 2-метилпропил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидротиофен-1,1-диоксид, пиперидинилметил, пиридилокси, тетрагидропиранокси, изопропокси, метокси и пиридилметил R^{4A} необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^{4B} , независимо выбранными из C_{1-6} алкила, OR^{a42} , C_{1-6} алкилсульфонила, ди(C_{1-6} алкил)амино и C_{1-6} алкилкарбонила, где ди(C_{1-6} алкил)амино необязательно замещен C_{1-6} алкилсульфонилом, где каждый R^{a42} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

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

R^1 выбран из H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил R^1 необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R^{1A} ;

R^2 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^2 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2A} ;

каждый R^{2A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, CN, NO_2 , OR^{a21} , SR^{a21} , $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $S(O)R^{b21}$, $S(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)_2R^{b21}$ и $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$, где C_{1-6} алкил R^{2A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} ;

R^3 выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^3 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3A} ;

каждый R^{3A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO_2 , OR^{a31} , SR^{a31} , SO_2R^{b31} и $NR^{c31}R^{d31}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{3A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3B} ;

каждый R^{3B} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, 4-6-членного гетероциклоалкила, CN, NO_2 , OR^{a32} , SR^{a32} , $C(O)R^{b32}$, $C(O)NR^{c32}R^{d32}$ и $C(O)OR^{a32}$;

R^4 выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^4 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} ; и

каждый R^{4A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, OR^{a41} , $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ и $C(O)OR^{a41}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил,

C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{4A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4B}.

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

R¹ выбран из H и C₁₋₆ алкила, где C₁₋₆ алкил R¹ необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{1A};

R² выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, где каждый C₁₋₆ алкил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R² необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2A};

каждый R^{2A} независимо выбран из галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₁₀ циклоалкила, CN, NO₂, OR^{a21}, SR^{a21}, C(O)R^{b21}, C(O)NR^{c21}R^{d21}, C(O)OR^{a21}, OC(O)R^{b21}, OC(O)NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}R^{d21}, NR^{c21}C(O)R^{b21}, S(O)R^{b21}, S(O)NR^{c21}R^{d21}, S(O)₂R^{b21} и S(O)₂NR^{c21}R^{d21}, где C₁₋₆ алкил R^{2A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B};

каждый R^{2B} независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, CN и NO₂, где каждый C₁₋₆ алкил R^{2B} необязательно замещен циано;

R³ выбран из H, галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R³ необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3A};

каждый R^{3A} независимо выбран из галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, CN, NO₂, OR^{a31}, SR^{a31}, SO₂R^{b31} и NR^{c31}R^{d31}, где каждый C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкил-, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- R^{3A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3B};

каждый R^{a31}, R^{b31}, R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила и C₂₋₆ алкинила, где C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₂₋₆

алкенил и C_{2-6} алкинил каждого R^{a31} , R^{b31} , R^{c31} и R^{d31} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3B} .

каждый R^{3B} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила, 4-6-членного гетероциклоалкила, CN, NO_2 , OR^{a32} , SR^{a32} , $C(O)R^{b32}$, $C(O)NR^{c32}R^{d32}$ и $C(O)OR^{a32}$, где каждый фенил и 4-6-членный гетероциклоалкил R^{3B} необязательно замещен $S(O)_2R^{b33}$;

R^4 выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^4 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} ; и

каждый R^{4A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, OR^{a41} , $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$ и $C(O)OR^{a41}$, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-6} алкил-, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{4A} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{a41} , R^{b41} , R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила;

каждый R^{4B} независимо выбран из C_{1-6} алкила, OR^{a42} , C_{1-6} алкилсульфонила, ди(C_{1-6} алкил)амино и C_{1-6} алкилкарбонила, где ди(C_{1-6} алкил)амино необязательно замещен C_{1-6} алкилсульфонилом; и

каждый R^{a42} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

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

R^1 выбран из H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил R^1 необязательно замещен OH;

R^2 выбран из H, C_{1-6} алкила, фенила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила и (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил и (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- R^2 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2A} ;

каждый R^{2A} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, OR^{a21} ,

$C(O)NR^{c21}R^{d21}$ и $NR^{c21}C(O)R^{b21}$;

каждый R^{a21} , R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил R^{a21} , R^{c21} и R^{d21} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} ;

или любые R^{c21} и R^{d21} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероарил или 4-6-членный гетероциклоалкил;

каждый R^{b21} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} ;

R^3 выбран из H, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила, где каждый C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил R^3 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3A} ;

каждый R^{3A} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, CN, OR^{a31} и SO_2R^{b31} , где каждый C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил и фенил- C_{1-6} алкил- R^{3A} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{3B} ;

каждый R^{a31} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

каждый R^{b31} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

каждый R^{3B} независимо выбран из 4-6-членного гетероциклоалкила, CN, OR^{a32} , $C(O)R^{b32}$ и $C(O)OR^{a32}$;

каждый R^{a32} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и 4-6-членного гетероциклоалкила;

каждый R^{b32} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

R^4 выбран из C_{1-6} алкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, $C(O)R^{b4}$ и $S(O)_2R^{b4}$, где каждый C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил R^4 необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

каждый R^{4A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, OR^{a41} и $C(O)R^{b41}$, где каждый C_{1-6} алкил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{4A} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{a41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила;

каждый R^{b41} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

каждый R^{4B} независимо выбран из C_{1-6} алкила, OR^{a42} , C_{1-6} алкилсульфонила, ди(C_{1-6} алкил)амино и C_{1-6} алкилкарбонила, где ди(C_{1-6} алкил)амино необязательно замещен C_{1-6} алкилсульфонилом; и

каждый R^{a42} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

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

R^1 выбран из H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил R^1 необязательно замещен OH;

R^2 выбран из H, C_{1-6} алкила, фенила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 6-10-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (6-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, где каждый C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 6-10-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (6-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^2 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2A} ;

каждый R^{2A} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, OR^{a21} , $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$ и $S(O)R^{b21}$, где каждый C_{1-6} алкил и C_{3-10} циклоалкил R^{2A} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{2B} ;

каждый R^{a21} , R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил R^{a21} , R^{c21} и R^{d21} необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} ;

или любые R^{c21} и R^{d21} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероарил или 4-6-членный гетероциклоалкил;

каждый R^{b21} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} ;

каждый R^{2B} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, CN и NO_2 , где каждый C_{1-6} алкил R^{2B} необязательно замещен циано;

R^3 выбран из H, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила, где каждый C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил R^3 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{3A} ;

каждый R^{3A} независимо выбран из C_{1-6} алкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, CN, $C(O)R^{b31}$, SO_2R^{b31} и OR^{a31} , где каждый C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил и фенил- C_{1-6} алкил- R^{3A} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{3B} ;

каждый R^{a31} и R^{b31} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил каждого R^{a31} и R^{b31} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{3B} ;

каждый R^{3B} независимо выбран из фенила, 4-6-членного гетероциклоалкила, CN, OR^{a32} , $C(O)R^{b32}$ и $C(O)OR^{a32}$, где каждый фенил R^{3B} необязательно замещен $S(O)_2R^{b33}$;

каждый R^{a32} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и 4-6-членного гетероциклоалкила;

каждый R^{b32} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

R^4 выбран из C_{1-6} алкила, фенила, C_{3-6} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-

10-членного гетероциклоалкила, фенил- C_{1-6} алкил-, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-6} алкил-, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ и $S(O)_2R^{b4}$, где каждый C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, фенил- C_{1-6} алкил- и C_{3-6} циклоалкил- C_{1-6} алкил- R^4 необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

каждый R^{b4} , R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и C_{3-6} циклоалкила;

каждый R^{4A} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкила, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-, (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил-, CN, OR^{a41} , $C(O)R^{b41}$ и $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, где каждый C_{1-6} алкил, 5-6-членный гетероарил, 4-6-членный гетероциклоалкил, (5-6-членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- и (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- R^{4A} необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{a41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, 5-6-членного гетероарила и 4-6-членного гетероциклоалкила;

каждый R^{b41} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

каждый R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H и C_{3-6} циклоалкила;

каждый R^{4B} независимо выбран из C_{1-6} алкила, OR^{a42} , C_{1-6} алкилсульфонила, ди(C_{1-6} алкил)амино и C_{1-6} алкилкарбонила, где ди(C_{1-6} алкил)амино необязательно замещен C_{1-6} алкилсульфонилом; и

каждый R^{a42} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

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

R^1 выбран из H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил R^1 необязательно замещен OH;

R^2 выбран из H, метила, изопропила, изобутила, трет-бутила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, азабицикло[3.2.1]октанила, бицикло[2.2.1]гептанила, фенила, тетрагидропиранила, пиперидинила, азаспиро[3.5]нонанила, пиридила, бензофуранила и пиразолилметила, где каждый циклобутил, циклопентил, циклогексил, азабицикло[3.2.1]октанил, бицикло[2.2.1]гептанил, фенил, тетрагидропиранил, пиперидинил, азаспиро[3.5]нонанил, пиридил, бензофуранил и пиразолилметил необязательно замещен 1 или 2 группами R^{2A} ;

каждый R^{2A} независимо выбран из метила, циклобутила, метокси, этиламидо, метоксиэтиламидо, пиперидинилкарбонила, цианометила, метоксикарбонила, метоксикарбониламино, этоксикарбониламино, метиламинокарбонила и метилсульфонила, где каждый циклобутил R^{2A} необязательно замещен одним заместителем R^{2B} , который представляет собой C_{1-6} алкил, и где C_{1-6} алкил R^{2B} необязательно замещен циано;

R^3 выбран из H, этинила, фенила, циклогексенила, пиразолила, циклопропила, дигидропиранила, азабицикло[4.1.0]гептанила, дигидроинденила, имидазопиридинила, пирроло[1,2-а]пиразинила, тетрагидротиено[3,2-с]пиридинила, тиено[3,2-с]пиридинила, изохинолинила, бензотиазолила, хроманила, тиазолила, индазолила, пиперидинила и пиридила, где каждый этинил, фенил, циклогексенил, пиразолил, циклопропил,

дигидропиранил, азабицикло[4.1.0]гептанил, дигидроинденил, имидазопиридинил, пирроло[1,2-а]пиразинил, тетрагидротиено[3,2-с]пиридинил, тиено[3,2-с]пиридинил, изохинолинил, бензотиазолил, хроманил, тиазолил, индазолил, пиперидинил и пиридил необязательно замещен одной или двумя группами R^{3A} ;

каждый R^{3A} независимо выбран из метила, тридейтерометила, фенила, циано, гидрокси, метокси, циклопропила, цианоциклопропила, морфолинила, морфолинилциклопропила, пиперазина, метилкарбонилпиперазина, тетрагидропиранилоксиметила, бензила, карбоксибензила, метилкарбонила и метилсульфонила, где метильная группа метилкарбонила замещена метилсульфонилфенилом;

R^4 выбран из этила, гидроксиэтила, изопропилкарбонила, фенила, циклопропила, пиперидинила, дигидропиранила, пиразолила, циклогексенила, пиридила, пиразоло[1,5-а]пиримидинила, 5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразолила, циклопропилметила, фенилметила, циклопропиламинокарбонила и метилсульфонила, где фенил, циклопропил, пиперидинил, дигидропиранил, пиразолил, циклогексенил, пиридил, пиразоло[1,5-а]пиримидинил, 5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразолил, циклопропилметил, фенилметил и циклопропиламинокарбонил R^4 необязательно замещены 1 или 2 заместителями R^{4A} ;

каждый R^{4A} независимо выбран из CN, фтора, метила, этила, дифторэтила, 2-метилпропила, пиперидинила, пиперазина, гидрокси, циано, метокси, N, N-диметиламинокарбонила, тетрагидротиофен-1,1-диоксида, изопропилкарбонила, пиперидинилметила, пиридилокси, тетрагидропиранилокси, изопропокси, метокси и пиридилметила, где каждый метил, этил, 2-метилпропил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидротиофен-1,1-диоксид, пиперидинилметил, пиридилокси, тетрагидропиранокси, изопропокси, метокси и пиридилметил R^{4A} необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^{4B} ;

каждый R^{4B} независимо выбран из C_{1-6} алкила, OR^{a2} , C_{1-6} алкилсульфонила, ди(C_{1-6} алкил)амино и C_{1-6} алкилкарбонила, где ди(C_{1-6} алкил)амино необязательно замещен C_{1-6} алкилсульфониллом; и

каждый R^{a2} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

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

R^1 выбран из H и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил R^1 необязательно замещен OH;

R^2 выбран из H, метила, изопропила, изобутила, трет-бутила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, бицикло[2.2.1]гептанила, фенила, тетрагидропиранила, пиридила, бензофуранила и пиразолилметила, где каждый циклобутил, циклопентил, циклогексил, бицикло[2.2.1]гептанил, фенил, тетрагидропиранил, пиридил, бензофуранил и пиразолилметил необязательно замещен 1 или 2 группами R^{2A} ;

каждый R^{2A} независимо выбран из метила, метокси, этиламида, метоксиэтиламида и пиперидинилкарбонила;

R^3 выбран из H, фенила, циклогексенила, пиразолила, циклопропила,

дигидропиранила, азабицикло[4.1.0]гептанила, дигидроинденила, имидазопиридинила, пирроло[1,2-а]пиразинила, тетрагидротиено[3,2-с]пиридинила, тиено[3,2-с]пиридинила, изохинолинила, бензотиазолила, хроманила, тиазола, индазолила и пиридила, где каждый фенил, циклогексенил, пиразолил, циклопропил, дигидропиранил, азабицикло[4.1.0]гептанил, дигидроинденил, имидазопиридинил, пирроло[1,2-а]пиразинил, тетрагидротиено[3,2-с]пиридинил, тиено[3,2-с]пиридинил, изохинолинил, бензотиазолил, хроманил, тиазолил, индазолил и пиридил необязательно замещен одной или двумя группами R^{3A} ;

каждый R^{3A} независимо выбран из метила, циано, гидрокси, метокси, циклопропила, цианоциклопропила, морфолинила, морфолинилциклопропила, пиперазинила, метилкарбонилпиперазинила, тетрагидропиранилоксиметила, бензила, карбоксибензила и метилсульфонила;

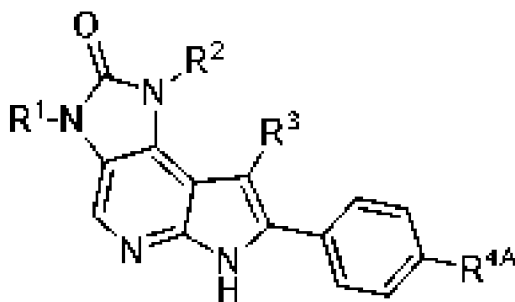
R^4 выбран из гидросиэтила, изопропилкарбонила, фенила, циклопропила, пиперидинила, дигидропиранила, пиразолила, циклогексенила и пиридила, где фенил, циклопропил, пиперидинил, дигидропиранил, пиразолил, циклогексенил и пиридил R^4 необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^{4A} ;

каждый R^{4A} независимо выбран из CN, фтора, метила, этила, дифторэтила, 2-метилпропила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидротиофен-1,1-диоксида, изопропилкарбонила, пиперидинилметила, пиридилокси, тетрагидропиранилокси, изопророкси, метокси и пиридилметила, где каждый метил, этил, 2-метилпропил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидротиофен-1,1-диоксид, пиперидинилметил, пиридилокси, тетрагидропиранокси, изопророкси, метокси и пиридилметил R^{4A} необязательно замещен 1 или 2 заместителями R^{4B} ; и

каждый R^{4B} независимо выбран из C_{1-6} алкила, OR^{a42} , C_{1-6} алкилсульфонила, ди(C_{1-6} алкил)амино и C_{1-6} алкилкарбонила, где ди(C_{1-6} алкил)амино необязательно замещен C_{1-6} алкилсульфонилом; и

каждый R^{a42} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила.

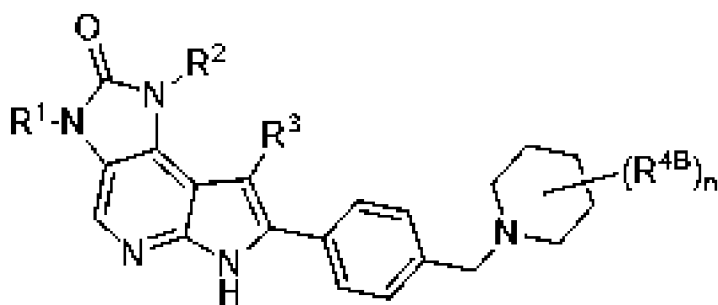
38. Соединение по п. 1, причем соединение формулы I представляет собой соединение формулы II:



II

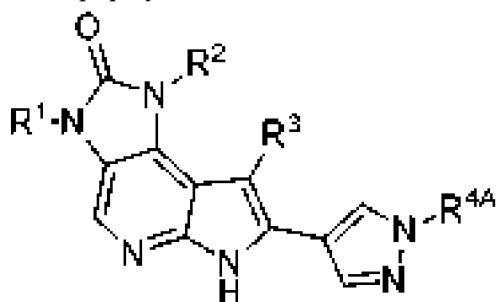
или его фармацевтически приемлемая соль.

39. Соединение по п. 1, причем соединение формулы I представляет собой соединение формулы IIa:

**IIa**

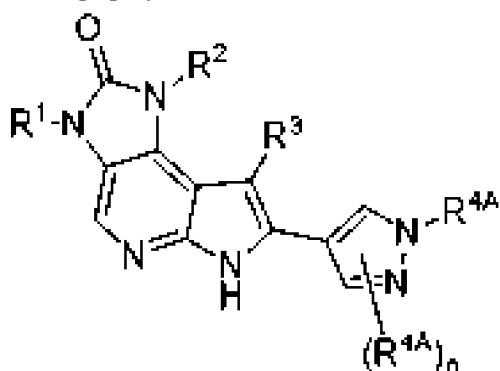
или его фармацевтически приемлемая соль, где n равно 0, 1, 2, 3 или 4.

40. Соединение по п. 1, причем соединение формулы I представляет собой соединение формулы III:

**III**

или его фармацевтически приемлемая соль.

41. Соединение по п. 1, причем соединение формулы I представляет собой соединение формулы IV:

**IV**

или его фармацевтически приемлемая соль, где n равно 0, 1 или 2.

42. Соединение по п. 1, которое выбрано из:

3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-1-фенил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-(4-метоксифенил)-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-(бензофуран-5-ил)-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-1-фенил-3,6-

дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

3-(2-гидроксиэтил)-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-1-фенил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

7-(1-(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3-метил-1-фенил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

3-метил-7-(4-((метил(3-(метилсульфонил)пропил)амино)метил)фенил)-1-фенил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

7-(3-фтор-4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3-метил-1-фенил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

7-(4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)-3-метил-1-(пиридин-2-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-циклогексил-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-(трет-бутил)-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-циклогексил-3-метил-7-(1-((метилсульфонил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-циклопентил-3-этил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

3-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

7-(4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)-3-метил-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

7-(4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)-3-метил-1-(2-оксо-2-(пиперидин-1-ил)этил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-изопропил-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-8-фенил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-циклогексил-8-(4-метоксифенил)-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-изобутил-8-(4-метоксифенил)-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-циклобутил-8-(4-метоксифенил)-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

8-(4-метоксифенил)-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-1-фенил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

8-(4-метоксифенил)-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-(трет-бутил)-8-(4-метоксициклогекс-1-ен-1-ил)-3-метил-7-(4-((4-

(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

4-(1-изопропил-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-ил)бензонитрила;

1-(4-(1-изопропил-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-ил)фенил)циклопропан-1-карбонитрила;

4-((4-(1-изопропил-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)бензойной кислоты;

1-циклопентил-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-8-фенил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-циклопентил-3-метил-7-(1-((метилсульфонил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-8-фенил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-(4-(1-циклопентил-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-ил)фенил)циклопропан-1-карбонитрила;

1-(4-(1-циклопентил-3-метил-7-(1-((метилсульфонил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-ил)фенил)циклопропан-1-карбонитрила;

1-циклопентил-8-(4-метоксициклогекс-1-ен-1-ил)-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-циклопентил-8-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

8-циклопропил-1,3-диметил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

8-(6-метоксипиридин-3-ил)-1,3-диметил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

4-(1-изопропил-3-метил-2-оксо-7-(1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-ил)бензонитрила;

4-(7-(4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)-1-изопропил-3-метил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-ил)бензонитрила;

4-(7-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-1-изопропил-3-метил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-ил)бензонитрила;

4-(7-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-1-изопропил-3-метил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-ил)бензонитрила;

1,3-диметил-8-фенил-7-(пиридин-3-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1,3-диметил-8-фенил-7-(пиперидин-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

7-(2-гидроксиэтил)-1,3-диметил-8-фенил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

7-изобутирил-1,3-диметил-8-фенил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-изопропил-3-метил-7-(1-((метилсульфонил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-8-фенил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-(бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-метил-7-(1-((метилсульфонил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-8-фенил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она; и

3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-8-фенил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она; или его фармацевтически приемлемая соль.

43. Соединение по п. 1, которое выбрано из:

1-циклопентил-7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-(4-(3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-2-оксо-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-ил)фенил)циклопропан-1-карбонитрила;

1-(4-(7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-ил)фенил)циклопропан-1-карбонитрила;

7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-3-метил-8-(4-(1-морфолиноциклопропил)фенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-циклопентил-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-циклопентил-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиразол-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-циклопентил-7-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-циклопентил-7-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-циклопентил-7-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-3-метил-8-(тиено[3,2-c]пиридин-2-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

(S)-3-метил-7-(4-((4-(метилсульфонил)пиперидин-1-ил)метил)фенил)-8-фенил-1-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-циклопентил-8-(4-метоксифенил)-3-метил-7-(1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиразол-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-циклопентил-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(пиридин-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-циклопентил-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(пиридин-3-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-изопропил-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

7-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-циклопентил-7-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-циклопентил-7-(6-изопропоксипиридин-3-ил)-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-циклопентил-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-циклопентил-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(6-(пиридин-3-илокси)пиридин-3-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-циклопентил-7-циклопропил-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

7-(циклогекс-1-ен-1-ил)-1-циклопентил-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-циклопентил-7-(2-гидроксиэтил)-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

1-циклопентил-7-циклопропил-3-метил-8-(тиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

2-(1-циклопентил-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-7-ил)циклопропан-1-карбонитрила;

N-(4-(7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2H)-ил)циклогексил)-2-метоксиацетамида;

N-(4-(7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2H)-ил)циклогексил)ацетамида;

7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-8-(тиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-8-(2-морфолинотиазол-5-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-изопропил-8-(изохинолин-6-ил)-3-метил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

8-(бензо[d]тиазол-6-ил)-7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

8-(хроман-6-ил)-7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-8-(6-(пиперазин-1-ил)тиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

8-(6-(4-ацетилпиперазин-1-ил)тиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-8-(4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-8-(5-(метилсульфонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-8-(3-метилпирроло[1,2-a]пиазин-7-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-8-(имидазо[1,5-a]пиридин-7-ил)-1-изопропил-3-метил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

8-(1-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-8-(4-(((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)метил)фенил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она; и

8-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)-7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-1-изопропил-3-метил-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

или его фармацевтически приемлемая соль.

44. Соединение по п. 1, которое выбрано из:

4-(1-циклопентил-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-7-ил)-N, N-диметилбензида;

3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

7-(3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

7-(5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-

ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1Н)-она;

метил(1S)-3-(3-метил-8-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2Н)-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата;

(1S)-3-(7-(4-метоксифенил)-3-метил-8-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2Н)-ил)-N-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамид;

7-(циклопропил(гидрокси)метил)-3-метил-8-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1Н)-она;

4-((1-изопропил-3-метил-8-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-7-ил)метил)бензонитрила;

1-циклопентил-7-этил-3-метил-8-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1Н)-она;

1-циклопентил-N-циклопропил-3-метил-8-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-7-карбоксамид;

1-циклопентил-3-метил-8-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-7-(метилсульфонил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1Н)-она;

1-изопропил-3-метил-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-8-(фенилэтинил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1Н)-она;

2-((1S,3S)-3-(3-метил-8-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2Н)-ил)циклобутил)ацетонитрила;

2-((1S,4S)-4-(3-метил-8-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2Н)-ил)циклогексил)ацетонитрила;

2-((1S,4S)-4-(7-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил)-3-метил-8-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2Н)-ил)циклогексил)ацетонитрила;

метил((1S,3S)-3-(3-метил-8-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2Н)-ил)циклобутил)карбамата;

этил((1S,3S)-3-(8-(4-цианофенил)-3-метил-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2Н)-ил)циклобутил)карбамата;

этил((1S,3S)-3-(8-(4-метоксифенил)-3-метил-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2Н)-ил)циклобутил)карбамата;

1-изопропил-3-метил-7-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-8-(1-(2-(4-(метилсульфонил)фенил)ацетил)пиперидин-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1Н)-она;

2-((1S,4S)-4-(7-(3-метокси-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-метил-8-(1-метил-1Н-

индазол-5-ил)-2-оксо-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2H)-ил)циклогексил)ацетонитрила;

7-(3-метокси-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-метил-8-(1-(метил-d3)-1H-индазол-5-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

3-метил-8-(1-(метил-d3)-1H-индазол-5-ил)-7-(пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-2(1H)-она;

2-(1-(4-(3-метил-8-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксо-3,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-1(2H)-ил)пиперидин-1-ил)циклобутил)ацетонитрила; и

4-(3-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(2-(метилсульфонил)-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридин-8-ил)бензонитрила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

45. Соединение по любому из пп. 1-44 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение является дейтерированным.

46. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-45 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

47. Способ ингибирования активности варианта V617F киназы JAK2, включающий приведение в контакт киназы с соединением по любому из пп. 1-45 или его фармацевтически приемлемой солью.

48. Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-45 или его фармацевтически приемлемой соли.

49. Способ по п. 48, причем рак выбран из рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака шейки матки, колоректального рака, рака тонкой кишки, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака анального канала, рака эндометрия, рака желудочно-кишечного тракта, рака головы и шеи, рака почек, рака печени, рака легких, рака яичников, рака предстательной железы, рака яичек, рака матки, рака вульвы, рака пищевода, рака желчного пузыря, рака поджелудочной железы, рака желудка, рака щитовидной железы, рака паращитовидных желез, нейроэндокринного рака, рака кожи и рака головного мозга.

50. Способ по п. 48, причем рак представляет собой гематологический рак.

51. Способ по п. 48, причем рак выбран из лейкоза, лимфомы, множественной миеломы, хронической лимфоцитарной лимфомы, Т-клеточного лейкоза взрослых, острого миелоидного лейкоза, В-клеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы кожи, острого миелогенного лейкоза, лимфомы Ходжкина или неходжкинской лимфомы, миелопролиферативного новообразования, миелодиспластического синдрома, хронического эозинофильного лейкоза, макроглобулинемии Вальденстрема,

волосатоклеточной лимфомы, хронической миелогенной лимфомы, острой лимфобластной лимфомы, лимфомы, связанной со СПИДом, и лимфомы Беркитта.

52. Способ лечения миелопролиферативного нарушения у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-45 или его фармацевтически приемлемой соли.

53. Способ по п. 52, причем миелопролиферативное нарушение выбрано из истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, миелофиброза с миелоидной метаплазией, первичного миелофиброза, миелофиброза после эссенциальной тромбоцитемии, истинного миелофиброза после полицитемии, хронического миелогенного лейкоза, хронического миеломоноцитарного лейкоза, гиперэозинофильного синдрома и системного мастоцитоза.

54. Способ лечения миелодиспластического синдрома у пациента, нуждающегося в этом, причем способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-45 или его фармацевтически приемлемой соли.

По доверенности