

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391407** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.08.04

(22) Дата подачи заявки
2021.11.11

(51) Int.Cl. *C07D 239/91* (2006.01) *C07D 401/12* (2006.01)
C07C 235/56 (2006.01) *C07D 401/14* (2006.01)
C07D 207/16 (2006.01) *C07D 403/06* (2006.01)
C07D 213/81 (2006.01) *C07D 403/10* (2006.01)
C07D 239/88 (2006.01) *C07D 413/10* (2006.01)
C07D 239/90 (2006.01) *C07D 417/06* (2006.01)
C07D 239/94 (2006.01) *C07D 417/12* (2006.01)
C07D 239/96 (2006.01) *C07D 417/14* (2006.01)
C07D 275/03 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
C07D 277/56 (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01)
C07D 333/38 (2006.01) *C07D 495/04* (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) *A61P 1/16* (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)

(54) **ДИХЛОРФЕНОЛЬНЫЕ ИНГИБИТОРЫ HSD17B13 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) **63/113,555; 63/113,557; 63/170,855;
63/225,282**

(32) **2020.11.13; 2020.11.13; 2021.04.05;
2021.07.23**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/058978**

(87) **WO 2022/103960 2022.05.19**

(71) Заявитель:
АЙНИФАРМ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Анандан Сампатх Кумар, Одинго
Джошуа, Хсу Хизер Кэй Уэбб,
Флорио Винсент (US), Тантри
Субраманиам Джанардхан,
Дурайсвами Атхисаямани Джейарадж
(IN)**

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

(57) В настоящем документе описаны ингибиторы HSD17B13 и фармацевтические композиции, содержащие указанные ингибиторы. Рассматриваемые соединения и композиции применимы для лечения заболевания печени, метаболического заболевания или сердечно-сосудистого заболевания, такого как НАЖБП или НАСГ, или лекарственного поражения печени (ЛПП).

202391407
A1

202391407

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578210EA/019

ДИХЛОРФЕНОЛЬНЫЕ ИНГИБИТОРЫ HSD17B13 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

Перекрестная ссылка

Настоящая заявка испрашивает преимущество согласно предварительной заявке на патент США No. 63/113555, поданной 13 ноября 2020 г.; предварительной заявке на патент США No. 63/113557, поданной 13 ноября 2020 г.; предварительной заявке на патент США No. 63/170855, поданной 5 апреля 2021 г.; и предварительной заявке на патент США No. 63/225282, поданной 23 июля 2021 г., которые полностью включены в настоящую заявку посредством ссылки.

Уровень техники изобретения

Неалкогольные жировые болезни печени (НАЖБП), включая НАСГ (неалкогольный стеатогепатит), считаются печеночными проявлениями метаболического синдрома и характеризуются накоплением триглицеридов в печени у пациентов без анамнеза чрезмерного употребления алкоголя. Большинство пациентов с НАЖБП страдают ожирением или морбидным ожирением и имеют сопутствующую инсулинорезистентность. Заболеваемость НАЖБП/НАСГ быстро растет во всем мире в соответствии с увеличением распространенности ожирения, и в настоящее время это наиболее распространенное хроническое заболевание печени.

НАЖБП классифицируется на простой стеатоз, при котором наблюдается только стеатоз печени, и НАСГ, при котором наряду со стеатозом печени наблюдается внутريدольковое воспаление и баллонизирующая дегенерация гепатоцитов. Доля пациентов с НАЖБП, которые имеют НАСГ, до сих пор неясна, но может составлять от 20 до 40%. НАСГ является прогрессирующим заболеванием и может привести к циррозу печени и гепатоцеллюлярной карциноме. Сообщается, что у 20% пациентов с НАСГ развивается цирроз печени, а у 30-40% пациентов с НАСГ цирроз печени вызывает смерть, связанную с поражением печени. В последнее время НАСГ стала третьим наиболее частым показанием к трансплантации печени в США. В настоящее время основным методом лечения НАЖБП/НАСГ является модификация образа жизни с помощью диеты и физических упражнений. Однако медикаментозное лечение является незаменимым, поскольку пациентам с ожирением, страдающим НАЖБП, часто трудно поддерживать улучшенный образ жизни.

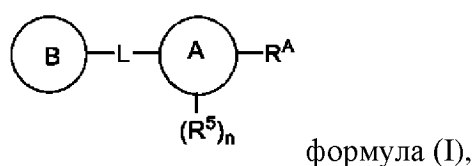
17 β -Гидроксистероиддегидрогеназы (HSD17B) составляют большое семейство из 15 членов, некоторые из которых участвуют в метаболизме половых гормонов. Некоторые ферменты HSD17B также играют ключевую роль в метаболизме холестерина и жирных кислот. Недавнее исследование показало, что гидроксистероид 17 β -дегидрогеназа 13 (HSD17B13), фермент с неизвестной биологической функцией, является новым белком, ассоциированным с липидными каплями (LD), специфичными для печени, у мышей и человека. Экспрессия HSD17B13 заметно повышается у пациентов и мышей с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Сверхэкспрессия HSD17B13

способствует накоплению липидов в печени. HSD17B13 также может иметь потенциал в качестве биомаркера хронических заболеваний печени, таких как алкогольная болезнь печени (АБП), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) (например: стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), НАСГ-фиброз или цирроз), стеатогепатит и рак печени.

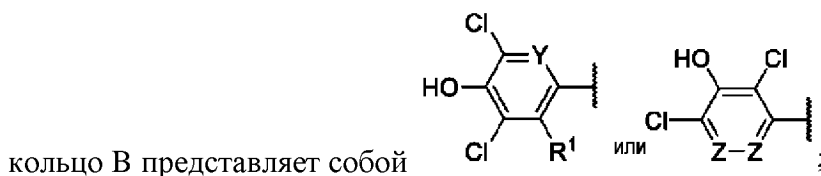
СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем документе представлены способы, соединения и композиции, применимые для снижения экспрессии или активности HSD17B13 у субъекта, нуждающегося в этом. Также в настоящем документе представлены способы, соединения и композиции, содержащие специфические ингибиторы HSD17B13, которые могут быть полезны для снижения заболеваемости заболеваниями или состояниями, связанными с HSD17B13, у субъекта, нуждающегося в этом. Такие способы, соединения и композиции могут быть полезны, например, для лечения, предотвращения, отсрочки или облегчения заболевания печени, метаболического заболевания или сердечно-сосудистого заболевания.

В настоящем документе раскрыто соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:



где:



Y представляет собой N или CR¹;

каждый Z независимо представляет собой N или CR¹;

каждый R¹ независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C₁-C₆дейтероалкил;

L представляет собой -O-, -C(=O)NR³-, -NR³C(=O)-, -C(=O)C(R⁴)₂- или -C(R⁴)₂C(=O)-;

R³ представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, или C₁-C₆дейтероалкил;

каждый R⁴ независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C₁-C₆дейтероалкил;

кольцо А представляет собой 3-12-членное кольцо, необязательно содержащее 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, S, N, P и В;

каждый R⁵ независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, -SH, -SR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C₁-C₆дейтероалкил;

или два R^5 на одном и том же атоме, взятые вместе, образуют оксо;

n имеет значение 0-6;

R^A представляет собой:

(a) $-C(=O)NR^{10}R^{11}$; или

(b) C_4 - C_{10} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{Aa} ; или

(c) $-(C(R^{12})_2)_p$ циклоалкил, $-(C(R^{12})_2)_p$ гетероциклоалкил, $-(C(R^{12})_2)_p$ арил или $-(C(R^{12})_2)_p$ гетероарил; где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{Ab} ;

R^{10} и R^{11} независимо представляют собой водород, C_1 - C_{10} алкил, C_1 - C_{10} галогеналкил, C_1 - C_{10} дейтероалкил, C_1 - C_{10} гидроксиалкил, C_1 - C_{10} аминоалкил, C_1 - C_{10} гетероалкил, C_2 - C_{10} алкенил, C_2 - C_{10} алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкил(циклоалкил), C_1 - C_6 алкил(гетероциклоалкил), C_1 - C_6 алкил(арил) или C_1 - C_6 алкил(гетероарил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{10a} ;

каждый R^{10a} независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{10b} ;

или два R^{10a} на одном и том же атоме, взятые вместе, образуют оксо;

каждый R^{10b} независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^{10b} на одном и том же атоме, взятые вместе, образуют оксо;

каждый R^{Aa} независимо представляют собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где каждый алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{Aaa} ;

или два R^{Aa} на одном и том же атоме, взятые вместе, образуют оксо;

каждый R^{Ab} независимо представляют собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{Aaa} ;

или два R^{Ab} на одном и том же атоме, взятые вместе, образуют оксо;

каждый R^{Aaa} независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

каждый R^{12} независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^{12} на одном и том же атоме углерода, взятые вместе, образуют циклоалкил или гетероциклоалкил; где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещен дейтерием, галогеном, $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом или C_1 - C_6 дейтероалкилом;

или два R^{12} на смежном атоме углерода, взятые вместе, образуют циклоалкил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном, $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом или C_1 - C_6 дейтероалкилом;

r имеет значение 1-4;

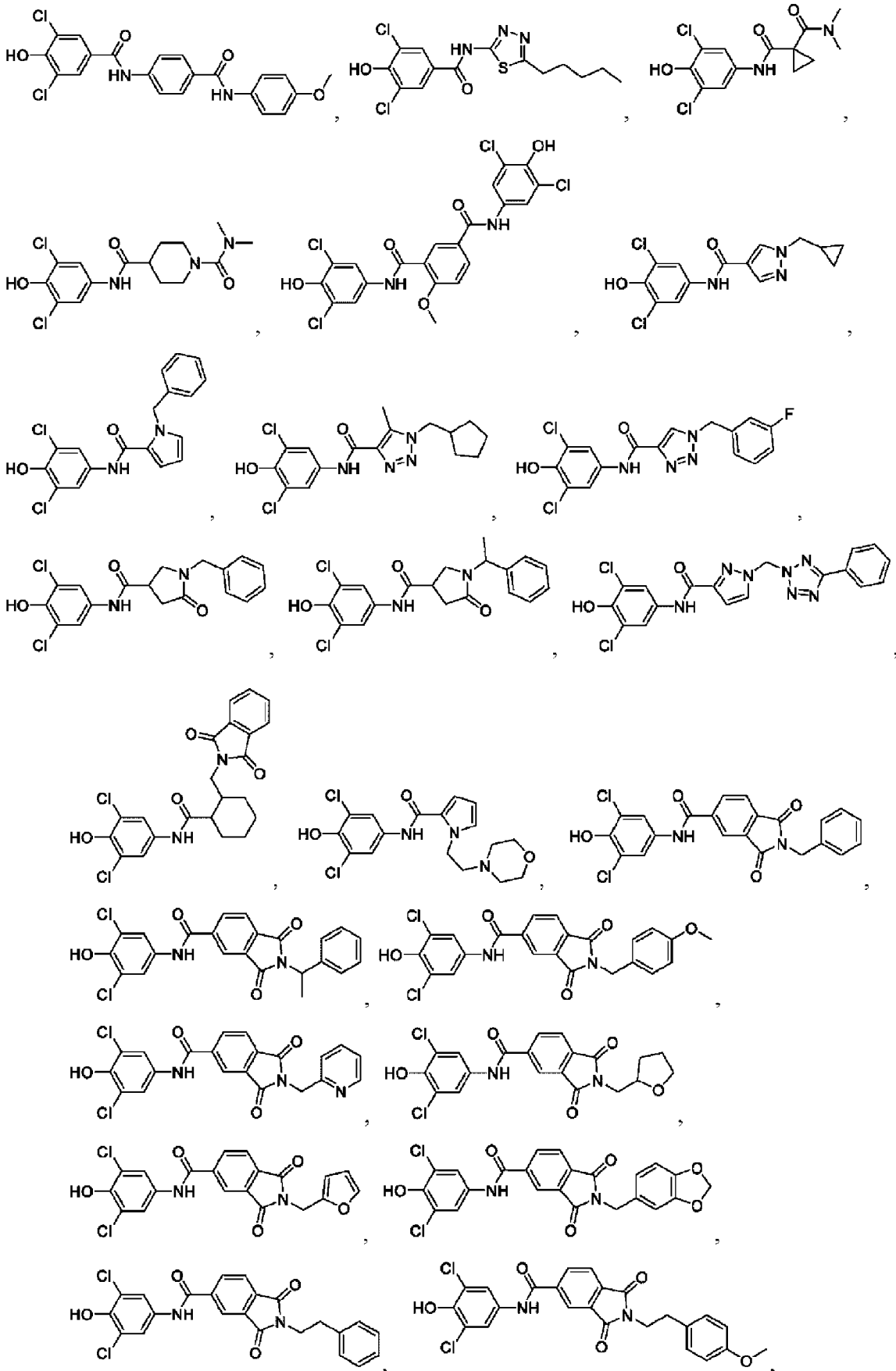
каждый R^a независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкил(циклоалкил), C_1 - C_6 алкил(гетероциклоалкил), C_1 - C_6 алкил(арил) или C_1 - C_6 алкил(гетероарил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним или несколькими оксо, дейтерием, галогеном, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 дейтероалкилом, C_1 - C_6 гидроксиалкилом, C_1 - C_6 аминоалкилом или C_1 - C_6 гетероалкилом;

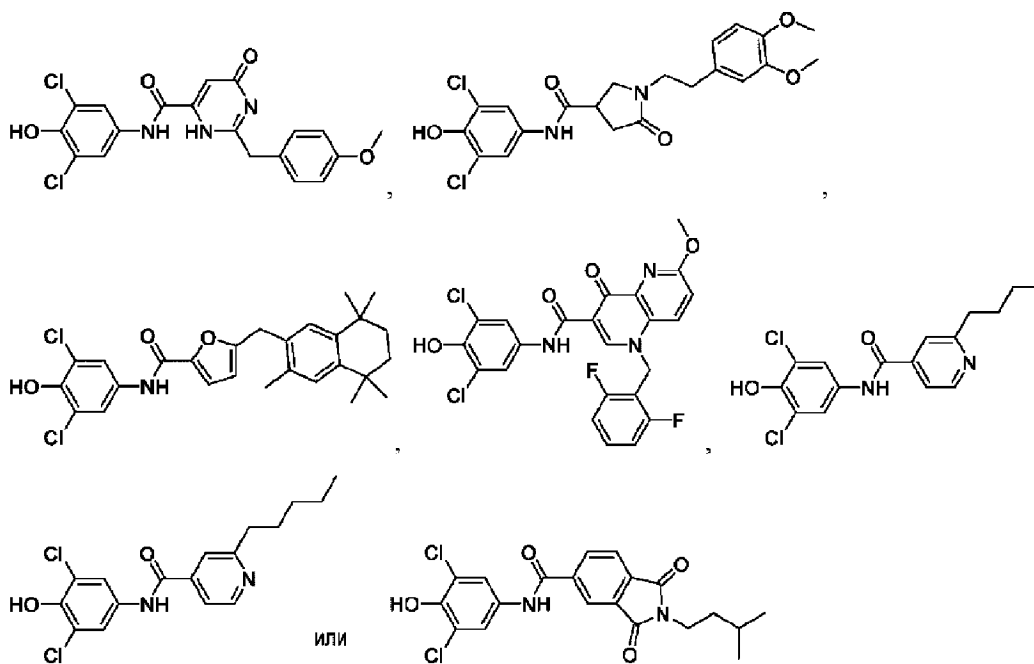
каждый R^b независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил,

гетероарил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним или несколькими оксо, дейтерием, галогеном, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкилом, C₁-C₆галогеналкилом, C₁-C₆дейтероалкилом, C₁-C₆гидроксиалкилом, C₁-C₆аминоалкилом или C₁-C₆гетероалкилом; и

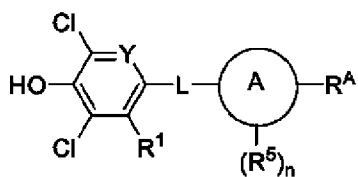
каждый R^c и R^d независимо представляют собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним или несколькими оксо, дейтерием, галогеном, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкилом, C₁-C₆галогеналкилом, C₁-C₆дейтероалкилом, C₁-C₆гидроксиалкилом, C₁-C₆аминоалкилом или C₁-C₆гетероалкилом;

или R^c и R^d, взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими оксо, дейтерием, галогеном, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкилом, C₁-C₆галогеналкилом, C₁-C₆дейтероалкилом, C₁-C₆гидроксиалкилом, C₁-C₆аминоалкилом или C₁-C₆гетероалкилом; при условии, что соединение не представляет собой



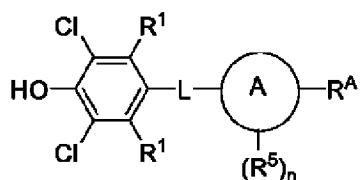


В настоящем документе раскрыто соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:



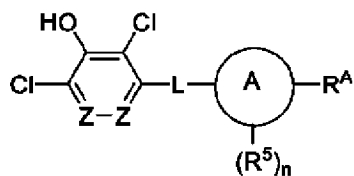
формула (Ia).

В настоящем документе раскрыто соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:



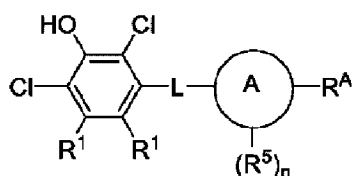
формула (Ib).

В настоящем документе раскрыто соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:



формула (Ic).

В настоящем документе раскрыто соединение формулы (Id) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:



формула (Id).

Также в настоящем документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или стереоизомер, и фармацевтически приемлемый носитель.

Также в настоящем документе раскрыт способ лечения заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение фармацевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, или фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления способа лечения заболевания заболевание представляет собой заболевание печени, метаболическое заболевание или сердечно-сосудистое заболевание. В некоторых вариантах осуществления способа лечения заболевания заболевание представляет собой НАЖБП. В некоторых вариантах осуществления способа лечения заболевания заболевание представляет собой НАСГ. В некоторых вариантах осуществления способа лечения заболевания заболевание представляет собой лекарственное поражение печени (ЛПП). В некоторых вариантах осуществления способа лечения заболевания заболевание связано с HSD17B13. В некоторых вариантах осуществления способа лечения заболевания заболевание представляет собой алкогольную болезнь печени. В некоторых вариантах осуществления способа лечения заболевания заболевание представляет собой цирроз. В некоторых вариантах осуществления способа лечения заболевания заболевание представляет собой декомпенсированную портальную гипертензию. В некоторых вариантах осуществления способа лечения заболевания заболевание представляет собой холестатическое заболевание печени.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

Все публикации, патенты и патентные заявки, упомянутые в данном описании, включены посредством ссылки в такой же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент была конкретно и индивидуально указана как включенная посредством ссылки.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

В последующем описании некоторые конкретные детали изложены для того, чтобы обеспечить полное понимание различных вариантов осуществления. Тем не менее специалисту в данной области будет понятно, что изобретение может быть реализовано на практике без таких подробностей. В других случаях хорошо известные структуры не были показаны или описаны подробно, чтобы избежать излишнего усложнения описаний вариантов осуществления. Если контекст не требует иного, во всем описании и в формуле

изобретения, которая следует, слово “содержать” и его вариации, такие как “содержит” и “содержащий” должны толковаться в открытом включительном смысле, то есть как “включая, но не ограничиваясь ими”. Дополнительно, заголовки, представленные в настоящем документе, предназначены только для удобства, а не для интерпретации объема и смысла заявленного изобретения.

Ссылка в настоящем описании на “некоторые варианты осуществления” или “вариант осуществления” означает, что конкретный признак, структура или характеристика, описанные в связи с вариантом осуществления, включены по меньшей мере в один вариант осуществления. Таким образом, фразы “в одном варианте осуществления” или “в варианте осуществления” в различных местах по всему настоящему описанию необязательно все относятся к одному и тому же варианту осуществления. Дополнительно, конкретные признаки, структуры или характеристики могут быть объединены любым подходящим образом в одном или нескольких вариантах осуществления. Также, используемые в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если из содержания явно не следует иное. Следует отметить, что термин «или» обычно используется в смысле, включающем «и/или», если контекстом ясно не продиктовано иное.

Термины ниже, используемые в настоящем документе, имеют следующие значения, если не указано иное:

«Окс» относится к =O.

«Карбоксил» относится к -COOH.

«Алкил» относится к монорадикалу насыщенного углеводорода с прямой или разветвленной цепью, имеющему от одного до примерно десяти атомов углерода, более предпочтительно от одного до шести атомов углерода. Примеры включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, 2-метил-1-пропил, 2-метил-2-пропил, 2-метил-1-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-3-бутил, 2,2-диметил-1-пропил, 2-метил-1-пентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил, 2-этил-1-бутил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, трет-амил и гексил, а также более длинные алкильные группы, такие как гептил, октил, и тому подобные. Всякий раз, когда он появляется в настоящем документе, числовой диапазон, такой как «C₁-C₆ алкил» или «C₁₋₆алкил», означает, что алкильная группа может состоять из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает появление термина «алкил», где не указан числовой диапазон. В некоторых вариантах осуществления алкил представляет собой C₁₋₁₀алкил. В некоторых вариантах осуществления алкил представляет собой C₁₋₆алкил. В некоторых вариантах осуществления алкил представляет собой C₁₋₅алкил. В некоторых вариантах осуществления алкил представляет собой C₁₋₄алкил. В некоторых вариантах

осуществления алкил представляет собой C_{1-3} -алкил. Если в описании специально не указано иное, алкильная группа может быть необязательно замещена, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилем, галогеналкилом, алкокси, карбоксилем, карбоксилатом, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом, и тому подобные. В некоторых вариантах осуществления алкил необязательно замещен оксо, галогеном, $-CN$, $-COOH$, $-COOMe$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$ или $-NO_2$. В некоторых вариантах осуществления алкил необязательно замещен галогеном, $-CN$, $-OH$ или $-OMe$. В некоторых вариантах осуществления алкил необязательно замещен галогеном.

«Алкенил» относится к углеводородному монорадикалу с прямой или разветвленной цепью, имеющему одну или несколько углерод-углеродных двойных связей и имеющему от двух до примерно десяти атомов углерода, более предпочтительно от двух до примерно шести атомов углерода. Группа может находиться либо в *цис*-, либо в *транс*-конформации у двойной связи (связей), и следует понимать, что она включает оба изомера. Примеры включают, но не ограничиваются ими, этенил ($-CH=CH_2$), 1-пропенил ($-CH_2CH=CH_2$), изопропенил [$-C(CH_3)=CH_2$], бутенил, 1,3-бутадиенил и тому подобные. Всякий раз, когда он появляется в настоящем документе, числовой диапазон, такой как “ C_2-C_6 алкенил” или “ C_{2-6} алкенил”, означает, что алкенильная группа может состоять из 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает появление термина «алкенил», где не указан числовой диапазон. Если в описании специально не указано иное, алкенильная группа может быть необязательно замещена, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилем, галогеналкилом, алкокси, карбоксилем, карбоксилатом, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом, и тому подобные. В некоторых вариантах осуществления алкенил необязательно замещен оксо, галогеном, $-CN$, $-COOH$, $-COOMe$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$ или $-NO_2$. В некоторых вариантах осуществления алкенил необязательно замещен галогеном, $-CN$, $-OH$ или $-OMe$. В некоторых вариантах осуществления алкенил необязательно замещен галогеном.

«Алкинил» относится к углеводородному монорадикалу с прямой или разветвленной цепью, имеющему одну или несколько тройных углерод-углеродных связей и имеющему от двух до примерно десяти атомов углерода, более предпочтительно от двух до примерно шести атомов углерода. Примеры включают, но не ограничиваются ими, этинил, 2-пропинил, 2-бутинил, 1,3-бутадиинил, и тому подобные. Всякий раз, когда он появляется в настоящем документе, числовой диапазон, такой как “ C_2-C_6 алкинил” или “ C_{2-6} алкинил”, означает, что алкинильная группа может состоять из 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает появление термина «алкинил», где не указан числовой диапазон. Если в описании специально не указано иное, алкинильная группа может быть необязательно замещена, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилем, галогеналкилом, алкокси, карбоксилем, карбоксилатом, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом, и тому подобные. В некоторых

вариантах осуществления алкинил необязательно замещен оксо, галогеном, $-CN$, $-COOH$, $COOMe$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$ или $-NO_2$. В некоторых вариантах осуществления алкинил необязательно замещен галогеном, $-CN$, $-OH$ или $-OMe$. В некоторых вариантах осуществления алкинил необязательно замещен галогеном.

«Алкилен» относится к прямой или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи. Если в описании специально не указано иное, алкиленовая группа может быть необязательно замещена, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилом, галогеналкилом, алкокси, карбоксилем, карбоксилатом, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом, и тому подобные. В некоторых вариантах осуществления алкилен необязательно замещен оксо, галогеном, $-CN$, $-COOH$, $COOMe$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$ или $-NO_2$. В некоторых вариантах осуществления алкилен необязательно замещен галогеном, $-CN$, $-OH$ или $-OMe$. В некоторых вариантах осуществления алкилен необязательно замещен галогеном.

«Алкокси» относится к радикалу формулы $-OR_a$, где R_a представляет собой алкильный радикал, согласно определению. Если в описании специально не указано иное, алкоксигруппа может быть необязательно замещена, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилом, галогеналкилом, алкокси, карбоксилем, карбоксилатом, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом, и тому подобные. В некоторых вариантах осуществления алкокси необязательно замещен галогеном, $-CN$, $-COOH$, $COOMe$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$ или $-NO_2$. В некоторых вариантах осуществления алкокси необязательно замещен галогеном, $-CN$, $-OH$ или $-OMe$. В некоторых вариантах осуществления алкокси необязательно замещен галогеном.

«Арил» относится к радикалу, полученному из углеводородной кольцевой системы, содержащей от 6 до 30 атомов углерода и по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Арильный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные (при конденсации с циклоалкильным или гетероциклоалкильным кольцом, арил связан через ароматический кольцевой атом) или мостиковые кольцевые системы. В некоторых вариантах осуществления арил представляет собой 6-10-членный арил. В некоторых вариантах осуществления арил представляет собой 6-членный арил (фенил). Арильные радикалы включают, но без ограничения ими, арильные радикалы, полученные из углеводородных кольцевых систем антрилена, нафтилена, фенантрилена, антрацена, азулена, бензола, хризена, флуорантена, флуорена, *as*-индацена, *s*-индацена, индана, индена, нафталина, феналена, фенантрена, плейдена, пирена и трифенилена. Если в описании специально не указано иное, арил может быть необязательно замещен, например, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилом, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, карбоксилем, карбоксилатом, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом, и тому подобные. В некоторых вариантах осуществления арил необязательно замещен галогеном, метилом, этилом, $-CN$, $-COOH$, $COOMe$, $-CF_3$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$ или $-NO_2$. В некоторых вариантах осуществления

арил необязательно замещен галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH или -OMe. В некоторых вариантах осуществления арил необязательно замещен галогеном.

«Циклоалкил» относится к частично или полностью насыщенному, моноциклическому или полициклическому карбоциклическому кольцу, которое может включать конденсированные (при конденсации с арильным или гетероарильным кольцом циклоалкил связан через неароматический кольцевой атом) или мостиковые кольцевые системы. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил является полностью насыщенным. Репрезентативные циклоалкилы включают, но не ограничиваются ими, циклоалкилы, имеющие от трех до пятнадцати атомов углерода (C₃-C₁₅ циклоалкил или C₃-C₁₅ циклоалкенил), от трех до десяти атомов углерода (C₃-C₁₀ циклоалкил или C₃-C₁₀ циклоалкенил), от трех до восьми атомов углерода (C₃-C₈ циклоалкил или C₃-C₈ циклоалкенил), от трех до шести атомов углерода (C₃-C₆ циклоалкил или C₃-C₆ циклоалкенил), от трех до пяти атомов углерода (C₃-C₅ циклоалкил или C₃-C₅ циклоалкенил), или от трех до четырех атомов углерода (C₃-C₄ циклоалкил или C₃-C₄ циклоалкенил). В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой 3-10-членный циклоалкил или 3-10-членный циклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный циклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой 5-6-членный циклоалкил или 5-6-членный циклоалкенил. Моноциклические циклоалкилы включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические циклоалкилы включают, например, адамантил, норборнил, декалинил, бицикло[3.3.0]октан, бицикло[4.3.0]нонан, цис-декалин, транс-декалин, бицикло[2.1.1]гексан, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан, бицикло[3.2.2]нонан и бицикло[3.3.2]декан и 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептанил. Частично насыщенные циклоалкилы включают, например, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил. Если в описании специально не указано иное, циклоалкил необязательно замещен, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилем, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, карбоксилем, карбоксилатом, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом, и тому подобные. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил необязательно замещен оксо, галогеном, метилом, этилом, -CN, -COOH, COOMe, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ или -NO₂. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил необязательно замещен оксо, галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH или -OMe. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил необязательно замещен галогеном.

“Гало” или “галоген” относится к бром, хлору, фтору или йоду. В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой фтор или хлор. В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой фтор.

«Галогеналкил» относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или несколькими галогеновыми радикалами, как определено выше, например, трифторметилом, дифторметилом, фторметилом, трихлорметилом, 2,2,2-

трифторэтилом, 1,2-дифторэтилом, 3-бром-2-фторпропилом, 1,2-дибромэтилом, и тому подобные.

«Гидроксиалкил» относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или несколькими гидроксильными группами. В некоторых вариантах осуществления алкил замещен одним гидроксильной группой. В некоторых вариантах осуществления алкил замещен одним, двумя или тремя гидроксильными группами. Гидроксиалкил включает, например, гидроксиметил, гидроксипропил, гидроксипропил, гидроксипропил или гидроксипентил. В некоторых вариантах осуществления гидроксиалкил представляет собой гидроксиметил.

«Аминоалкил» относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или несколькими аминами. В некоторых вариантах осуществления алкил замещен одним амином. В некоторых вариантах осуществления алкил замещен одним, двумя или тремя аминами. Аминоалкил включает, например, аминометил, аминоэтил, аминопропил, аминобутил или аминопентил. В некоторых вариантах осуществления аминоалкил представляет собой аминометил.

«Дейтероалкил» относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или несколькими дейтериями. В некоторых вариантах осуществления алкил замещен одним дейтерием. В некоторых вариантах осуществления алкил замещен одним, двумя или тремя атомами дейтерия. В некоторых вариантах осуществления алкил замещен одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или шестью атомами дейтерия. Дейтероалкил включает, например, CD_3 , CH_2D , CHD_2 , CH_2CD_3 , CD_2CD_3 , $CHDCD_3$, CH_2CH_2D , или CH_2CHD_2 . В некоторых вариантах осуществления дейтероалкил представляет собой CD_3 .

«Гетероалкил» относится к алкильной группе, в которой один или несколько скелетных атомов алкила выбраны из атома, отличного от углерода, например, кислорода, азота (например, $-NH-$, $-N(алкил)-$), серы, фосфора или их комбинации. Гетероалкил присоединен к остальной части молекулы по атому углерода гетероалкила. В одном аспекте гетероалкил представляет собой C_1-C_6 гетероалкил, где гетероалкил содержит от 1 до 6 атомов углерода и один или несколько атомов, отличных от углерода, например, кислород, азот (например, $-NH-$, $-N(алкил)-$), сера, фосфор или их комбинации, где гетероалкил присоединен к остальной части молекулы по атому углерода гетероалкила. Примерами таких гетероалкилов являются, например, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$ или $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$. Если в описании специально не указано иное, гетероалкил необязательно замещен, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксильной группой, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом, и тому подобные. В некоторых вариантах осуществления гетероалкил необязательно замещен оксо, галогеном, метилом, этилом, $-CN$, $-CF_3$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$ или $-NO_2$. В некоторых вариантах осуществления гетероалкил необязательно замещен оксо, галогеном, метилом, этилом, $-CN$, $-CF_3$, $-OH$ или $-OMe$. В

некоторых вариантах осуществления гетероалкил обязательно замещен галогеном.

«Гетероциклоалкил» относится к 3-24-членному частично или полностью насыщенному кольцевому радикалу, содержащему от 2 до 23 атомов углерода и от одного до 8 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода, фосфора и серы. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил является полностью насыщенным. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота и кислорода. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил содержит от одного до трех атомов азота. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил содержит один или два атома азота. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил содержит один атом азота. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил содержит один атом азота и один атом кислорода. Если в описании специально не указано иное, гетероциклоалкильный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные (при конденсации с арильным или гетероарильным кольцом гетероциклоалкил связан через неароматический кольцевой атом) или мостиковые кольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в гетероциклоалкильном радикале могут быть необязательно окислены; атом азота может быть необязательно кватернизован. Репрезентативные гетероциклоалкилы включают, но не ограничиваются ими, гетероциклоалкилы, имеющие от двух до пятнадцати атомов углерода (C_2-C_{15} гетероциклоалкил или C_2-C_{15} гетероциклоалкенил), от двух до десяти атомов углерода (C_2-C_{10} гетероциклоалкил или C_2-C_{10} гетероциклоалкенил), от двух до восьми атомов углерода (C_2-C_8 гетероциклоалкил или C_2-C_8 гетероциклоалкенил), от двух до семи атомов углерода (C_2-C_7 гетероциклоалкил или C_2-C_7 гетероциклоалкенил), от двух до шести атомов углерода (C_2-C_6 гетероциклоалкил или C_2-C_6 гетероциклоалкенил), от двух до пяти атомов углерода (C_2-C_5 гетероциклоалкил или C_2-C_5 гетероциклоалкенил), или от двух до четырех атомов углерода (C_2-C_4 гетероциклоалкил или C_2-C_4 гетероциклоалкенил). Примеры таких гетероциклоалкильных радикалов включают, но не ограничиваются ими, азиридинил, азетидинил, оксетанил, диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксо-тиоморфолинил, 1,1-диоксотииоморфолинил, 1,3-дигидроизобензофуран-1-ил, 3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил, метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил и 2-оксо-1,3-диоксол-4-ил. Термин гетероциклоалкил также включает, но не ограничиваясь ими, все кольцевые

формы углеводов, включая моносахариды, дисахариды и олигосахариды. Если не указано иное, гетероциклоалкилы имеют от 2 до 10 атомов углерода в кольце. Следует понимать, что при обращении к числу атомов углерода в гетероциклоалкиле, число атомов углерода в гетероциклоалкиле не совпадает с общим числом атомов (включая гетероатомы), которые составляют гетероциклоалкил (т.е. скелетные атомы гетероциклоалкильного кольца). В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 3-8-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 3-6-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 4-6-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 3-8-членный гетероциклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 3-6-членный гетероциклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 4-6-членный гетероциклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкенил. Если в описании специально не указано иное, гетероциклоалкил может быть необязательно замещен, как описано ниже, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилем, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, карбоксилем, карбоксилатом, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом, и тому подобные. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил необязательно замещен оксо, галогеном, метилом, этилом, -CN, -COOH, COOMe, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ или -NO₂. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил необязательно замещен галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH или -OMe. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил необязательно замещен галогеном.

«Гетероарил» относится к радикалу 5-14-членной кольцевой системы, содержащему от одного до тринадцати атомов углерода, от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода, фосфора и серы, и по меньшей мере одно ароматическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота и кислорода. В некоторых вариантах осуществления гетероарил содержит от одного до трех атомов азота. В некоторых вариантах осуществления гетероарил содержит один или два атома азота. В некоторых вариантах осуществления гетероарил содержит один азот. Гетероарильный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные

(при конденсации с циклоалкильным или гетероциклоалкильным кольцом, гетероарил связан через ароматический кольцевой атом) или мостиковые кольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в гетероарильном радикале могут быть необязательно окислены; атом азота может быть необязательно кватернизован. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой 5-10-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой 5-6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой 5-членный гетероарил. Примеры включают, но не ограничиваются ими, азепинил, акридинил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензиндолил, бензодиоксолил, бензофуранил, бензооксазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензо[b][1,4]диоксепинил, 1,4-бензодиоксанил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксолил, бензодиоксинил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-а]пиридинил, карбазолил, циннолинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуранонил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолил, индолизинил, изоксазолил, нафтиридинил, оксадиазолил, 2-оксоазепинил, оксазолил, оксиранил, 1-оксидопиридинил, 1-оксидопиримидинил, 1-оксидопиразинил, 1-оксидопиридазинил, 1-фенил-1Н-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, хинуклидинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазинил и тиофенил (т.е. тиенил). Если в описании специально не указано иное, гетероарил может быть необязательно замещен, например, галогеном, амином, нитрилом, нитро, гидроксилем, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, карбоксилем, карбоксилатом, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом, и тому подобные. В некоторых вариантах осуществления гетероарил необязательно замещен галогеном, метилом, этилом, -CN, -COOH, COOMe, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ или -NO₂. В некоторых вариантах осуществления гетероарил необязательно замещен галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH или -OMe. В некоторых вариантах осуществления гетероарил необязательно замещен галогеном.

Термин «необязательный» или «необязательно» означает, что описанное далее событие или обстоятельство может произойти или может не произойти, и что описание включает случаи, когда упомянутое событие или обстоятельство имеет место, и случаи, когда они не происходят. Например, «необязательно замещенный алкил» означает либо «алкил», либо «замещенный алкил», как определено выше. Кроме того, необязательно замещенная группа может быть незамещенной (например, -CH₂CH₃), полностью замещенной (например, -CF₂CF₃), монозамещенной (например, -CH₂CH₂F) или замещенной на каком-либо промежуточном уровне между полностью замещенной и монозамещенной (например, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CF₂CH₃, -CFHCHF₂, и т.д.).

Специалистам в данной области будет понятно в отношении любой группы, содержащей один или несколько заместителей, что такие группы не предназначены для введения какой-либо замены или паттернов замен (например, замещенный алкил включает в себя необязательно замещенные циклоалкильные группы, которые, в свою очередь, определяются как включающие необязательно замещенные алкильные группы, потенциально до бесконечности), которые являются пространственно нереализуемыми и/или синтетически неосуществимыми. Таким образом, любые описанные заместители в целом следует понимать как имеющие максимальную молекулярную массу, составляющую около 1000 дальтон, а более типично, до около 500 дальтон.

«Эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения, вводимого млекопитающему, либо в виде единичной дозы, либо в виде части серии доз, которое является эффективным для получения желаемого терапевтического эффекта.

«Лечение» индивидуума (например млекопитающего, такого как человек) или клетки представляет собой любой тип вмешательства, используемый в попытке изменить естественный ход событий у индивидуума или клетки. В некоторых вариантах осуществления лечение включает введение фармацевтической композиции после начала патологического события или контакта с возбудителем и включает стабилизацию состояния (например, состояние не ухудшается) или облегчения состояния. В некоторых вариантах осуществления лечение также включает профилактическое лечение (например, введение композиции, описанной в настоящем документе, когда имеется подозрение, что индивидуум страдает от заболевания печени, например, НАЖБП).

«Совместное действие» или «синергизм» относится к эффекту комбинации, который превышает аддитивные эффекты каждого компонента по отдельности в тех же дозах.

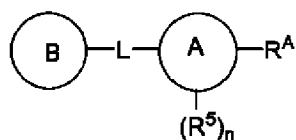
«HSD17B13» означает гидроксистероид-17-бета-дегидрогеназу 13 и относится к любой нуклеиновой кислоте HSD17B13. Например, в некоторых вариантах осуществления HSD17B13 включает последовательность ДНК, кодирующую HSD17B13, последовательность РНК, транскрибированную с ДНК, кодирующей HSD17B13 (включая геномную ДНК, содержащую интроны и экзоны). HSD17B13 также может относиться к любой аминокислотной последовательности HSD17B13 (может включать вторичные или третичные структуры белковой молекулы), кодируемой последовательностью ДНК и/или последовательностью РНК. Цель может быть указана как в верхнем, так и в нижнем регистре.

Соединения

В настоящем документе описаны соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или стереоизомеры, полезные для лечения заболеваний печени. В некоторых вариантах осуществления заболевание печени представляет собой НАЖБП.

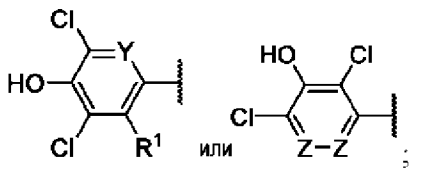
В настоящем документе раскрыто соединение формулы (I) или его

фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:



формула (I),

где:



кольцо В представляет собой

Y представляет собой N или CR¹;

каждый Z независимо представляет собой N или CR¹;

каждый R¹ независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C₁-C₆дейтероалкил;

L представляет собой -O-, -C(=O)NR³-, -NR³C(=O)-, -C(=O)C(R⁴)₂- или -C(R⁴)₂C(=O)-;

R³ представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C₁-C₆дейтероалкил;

каждый R⁴ независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C₁-C₆дейтероалкил;

кольцо А представляет собой 3-12-членное кольцо, необязательно содержащее 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, S, N, P и В;

каждый R⁵ независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, -SH, -SR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C₁-C₆дейтероалкил;

или два R⁵ на одном и том же атоме, взятые вместе, образуют оксо;

n имеет значение 0-6;

R^A представляет собой:

(a) -C(=O)NR¹⁰R¹¹; или

(b) C₄-C₁₀алкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{Aa}; или

(c) -(C(R¹²)₂)_pциклоалкил, -(C(R¹²)₂)_pгетероциклоалкил, -(C(R¹²)₂)_pарил или -(C(R¹²)₂)_pгетероарил; где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{Ab};

R¹⁰ и R¹¹ независимо представляют собой водород, C₁-C₁₀алкил, C₁-C₁₀галогеналкил, C₁-C₁₀дейтероалкил, C₁-C₁₀гидроксиалкил, C₁-C₁₀аминоалкил, C₁-C₁₀гетероалкил, C₂-C₁₀алкенил, C₂-C₁₀алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{10a};

каждый R^{10a} независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -

OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NHS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{10b};

или два R^{10a} на одном и том же атоме, взятые вместе, образуют оксо;

каждый R^{10b} независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NHS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^{10b} на одном и том же атоме, взятые вместе, образуют оксо;

каждый R^{Aa} независимо представляют собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NHS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)C(=O)NR^cR^d, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где каждый алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{Aaa};

или два R^{Aa} на одном и том же атоме, взятые вместе, образуют оксо;

каждый R^{Ab} независимо представляют собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NHS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{Aaa};

или два R^{Ab} на одном и том же атоме, взятые вместе, образуют оксо;

каждый R^{Aaa} независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NHS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

каждый R^{12} независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^{12} на одном и том же атоме углерода, взятые вместе, образуют циклоалкил или гетероциклоалкил; где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещен дейтерием, галогеном, $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом или C_1 - C_6 дейтероалкилом;

или два R^{12} на смежном атоме углерода, взятые вместе, образуют циклоалкил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном, $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом или C_1 - C_6 дейтероалкилом;

r имеет значение 1-4;

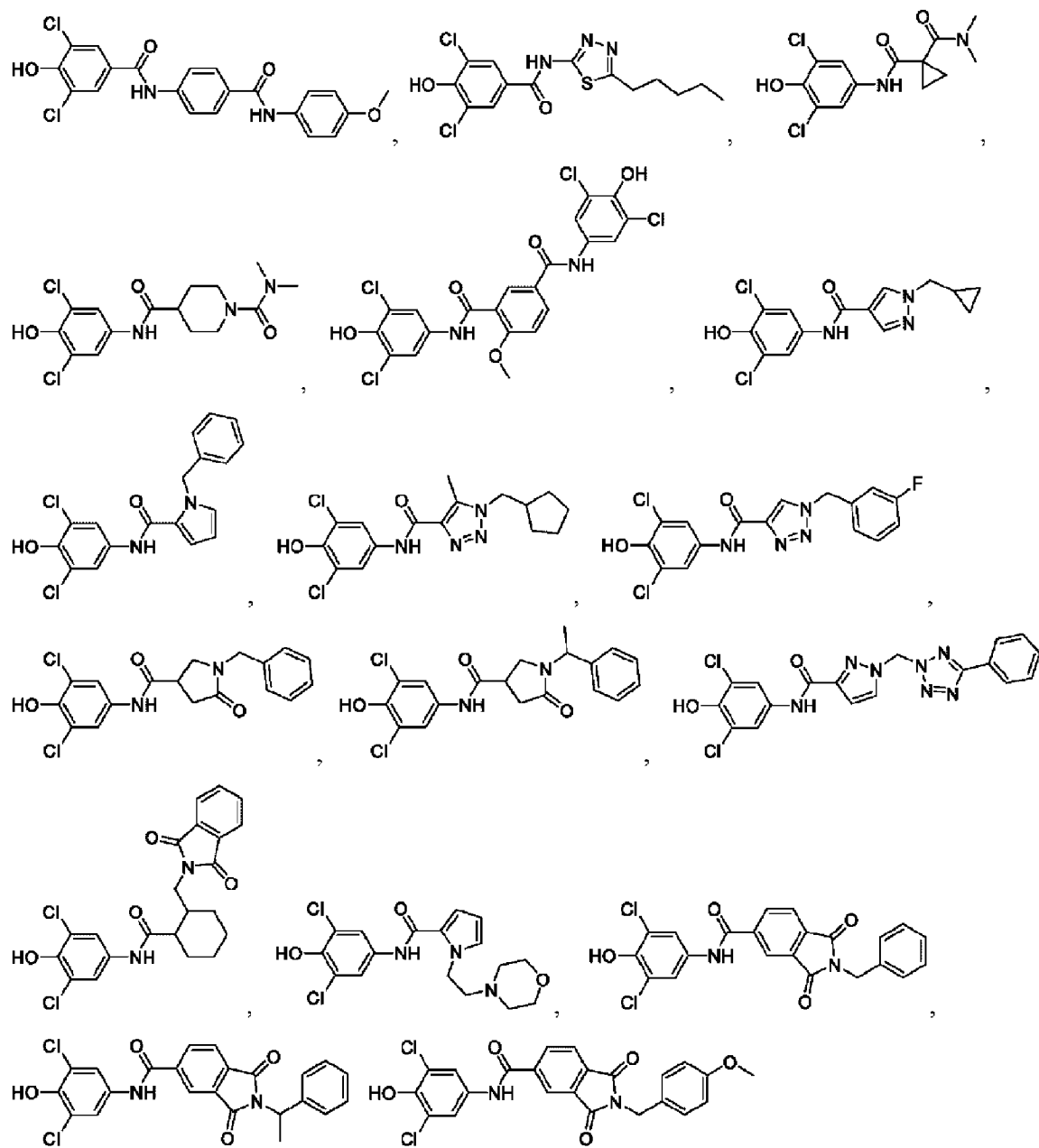
каждый R^a независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкил(циклоалкил), C_1 - C_6 алкил(гетероциклоалкил), C_1 - C_6 алкил(арил) или C_1 - C_6 алкил(гетероарил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним или несколькими оксо, дейтерием, галогеном, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 дейтероалкилом, C_1 - C_6 гидроксиалкилом, C_1 - C_6 аминоалкилом или C_1 - C_6 гетероалкилом;

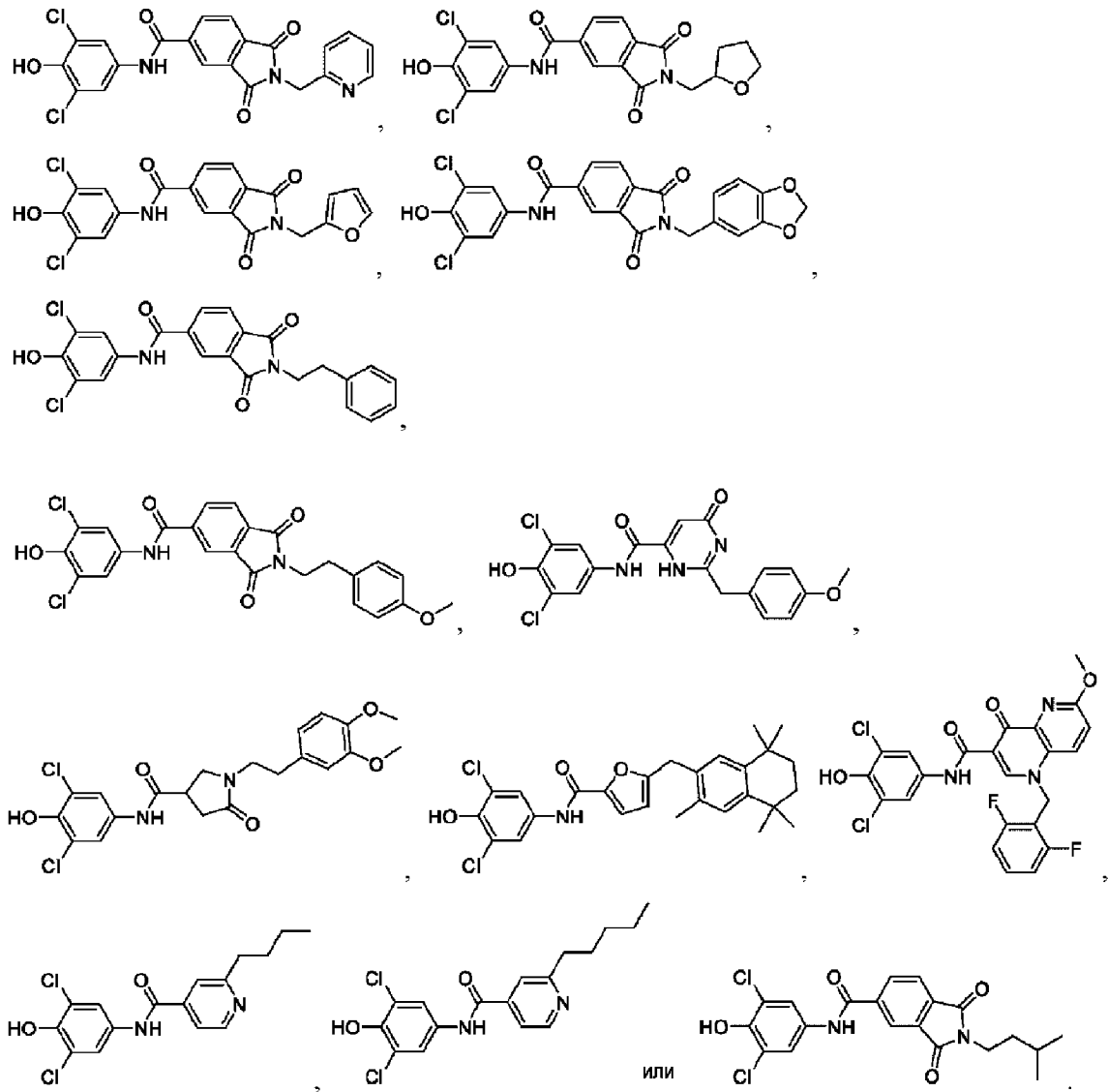
каждый R^b независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкил(циклоалкил), C_1 - C_6 алкил(гетероциклоалкил), C_1 - C_6 алкил(арил) или C_1 - C_6 алкил(гетероарил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним или несколькими оксо, дейтерием, галогеном, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 дейтероалкилом, C_1 - C_6 гидроксиалкилом, C_1 - C_6 аминоалкилом или C_1 - C_6 гетероалкилом; и

каждый R^c и R^d независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкил(циклоалкил), C_1 - C_6 алкил(гетероциклоалкил), C_1 - C_6 алкил(арил) или C_1 - C_6 алкил(гетероарил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним или несколькими оксо, дейтерием, галогеном, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 дейтероалкилом, C_1 -

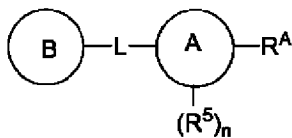
C_6 гидроксиалкилом, C_1 - C_6 аминоалкилом или C_1 - C_6 гетероалкилом;

или R^c и R^d , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими оксо, дейтерием, галогеном, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 дейтероалкилом, C_1 - C_6 гидроксиалкилом, C_1 - C_6 аминоалкилом или C_1 - C_6 гетероалкилом; при условии, что соединение не представляет собой



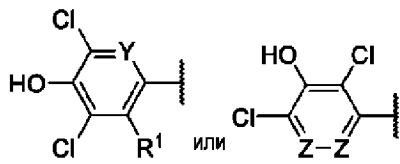


В настоящем документе раскрыто соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:



формула (I),

где:



кольцо В представляет собой

Y представляет собой N или CR¹;

каждый Z независимо представляет собой N или CR¹;

каждый R¹ независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C₁-C₆дейтероалкил;

L представляет собой -O-, -C(=O)NR³-, -NR³C(=O)-, -C(=O)C(R⁴)₂- или -C(R⁴)₂C(=O)-;

R³ представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, или C₁-C₆дейтероалкил;

каждый R⁴ независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C₁-C₆дейтероалкил;

кольцо A представляет собой 3-12-членное кольцо, необязательно содержащее 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, S, N, P и B;

каждый R⁵ независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C₁-C₆дейтероалкил;

или два R⁵ на одном и том же атоме, взятые вместе, образуют оксо;

n имеет значение 0-6;

R^A представляет собой:

(a) -C(=O)NR¹⁰R¹¹; или

(b) C₄-C₁₀алкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{Aa}; или

(c) -(C(R¹²)₂)_pциклоалкил, -(C(R¹²)₂)_pгетероциклоалкил, -(C(R¹²)₂)_pарил или -(C(R¹²)₂)_pгетероарил; где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{Ab};

R¹⁰ и R¹¹ независимо представляют собой водород, C₁-C₁₀алкил, C₁-C₁₀галогеналкил, C₁-C₁₀дейтероалкил, C₁-C₁₀гидроксиалкил, C₁-C₁₀аминоалкил, C₁-C₁₀гетероалкил, C₂-C₁₀алкенил, C₂-C₁₀алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{10a};

каждый R^{10a} независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NHS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{10b};

или два R^{10a} на одном и том же атоме, взятые вместе, образуют оксо;

каждый R^{10b} независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NHS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или

гетероарил;

или два R^{10b} на одном и том же атоме, взятые вместе, образуют оксо;

каждый R^{Aa} независимо представляют собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где каждый алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{Aaa} ;

или два R^{Aa} на одном и том же атоме, взятые вместе, образуют оксо;

каждый R^{Ab} независимо представляют собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{Aaa} ;

или два R^{Ab} на одном и том же атоме, взятые вместе, образуют оксо;

каждый R^{Aaa} независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

каждый R^{12} независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или C_1 - C_6 дейтероалкил;

или два R^{12} на одном и том же атоме углерода, взятые вместе, образуют циклоалкил или гетероциклоалкил; где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещен дейтерием, галогеном, $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом или C_1 - C_6 дейтероалкилом;

r имеет значение 1-4;

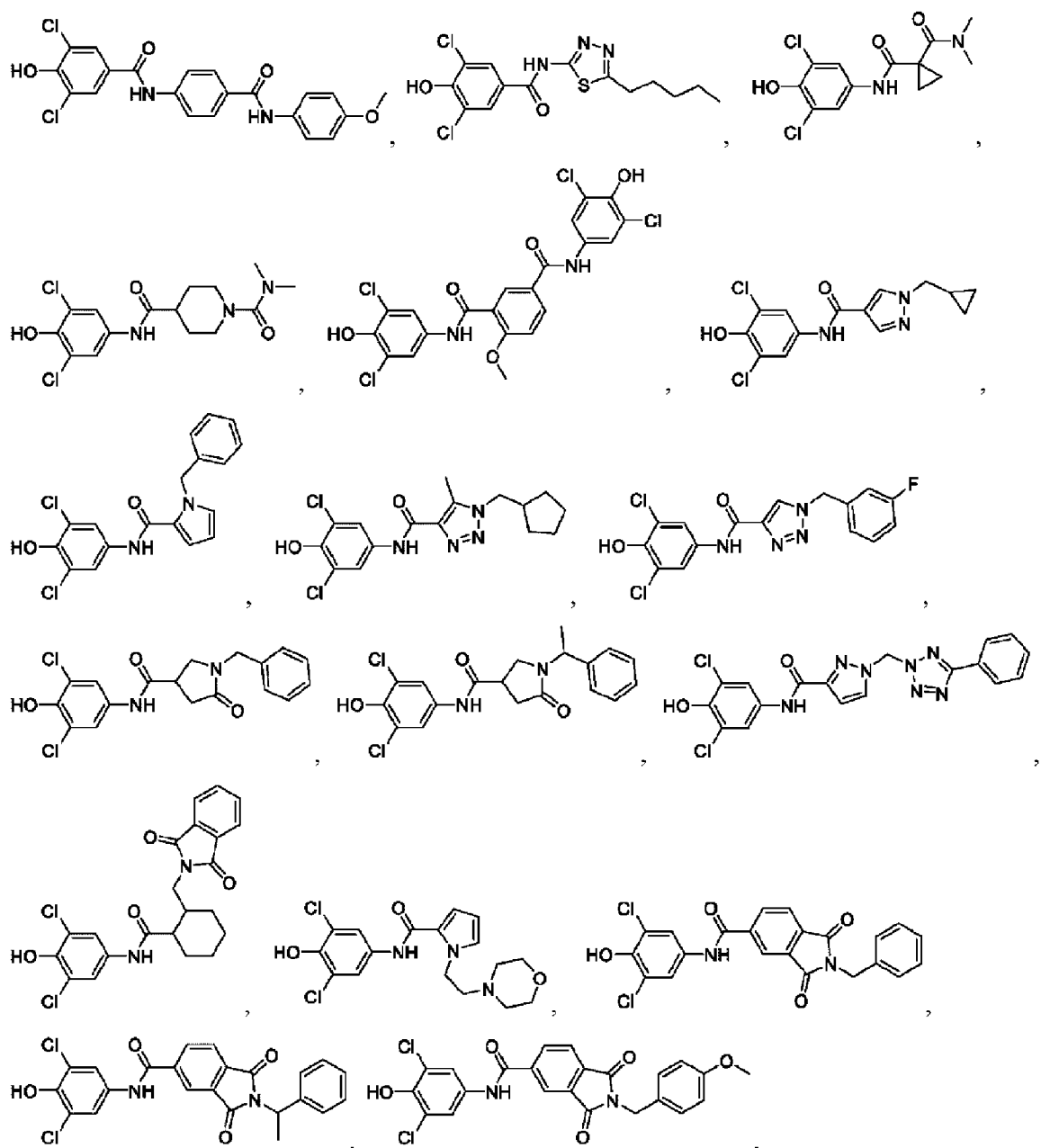
каждый R^a независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкил(циклоалкил), C_1 - C_6 алкил(гетероциклоалкил), C_1 - C_6 алкил(арил), или C_1 - C_6 алкил(гетероарил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним или несколькими оксо, дейтерием, галогеном, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, -

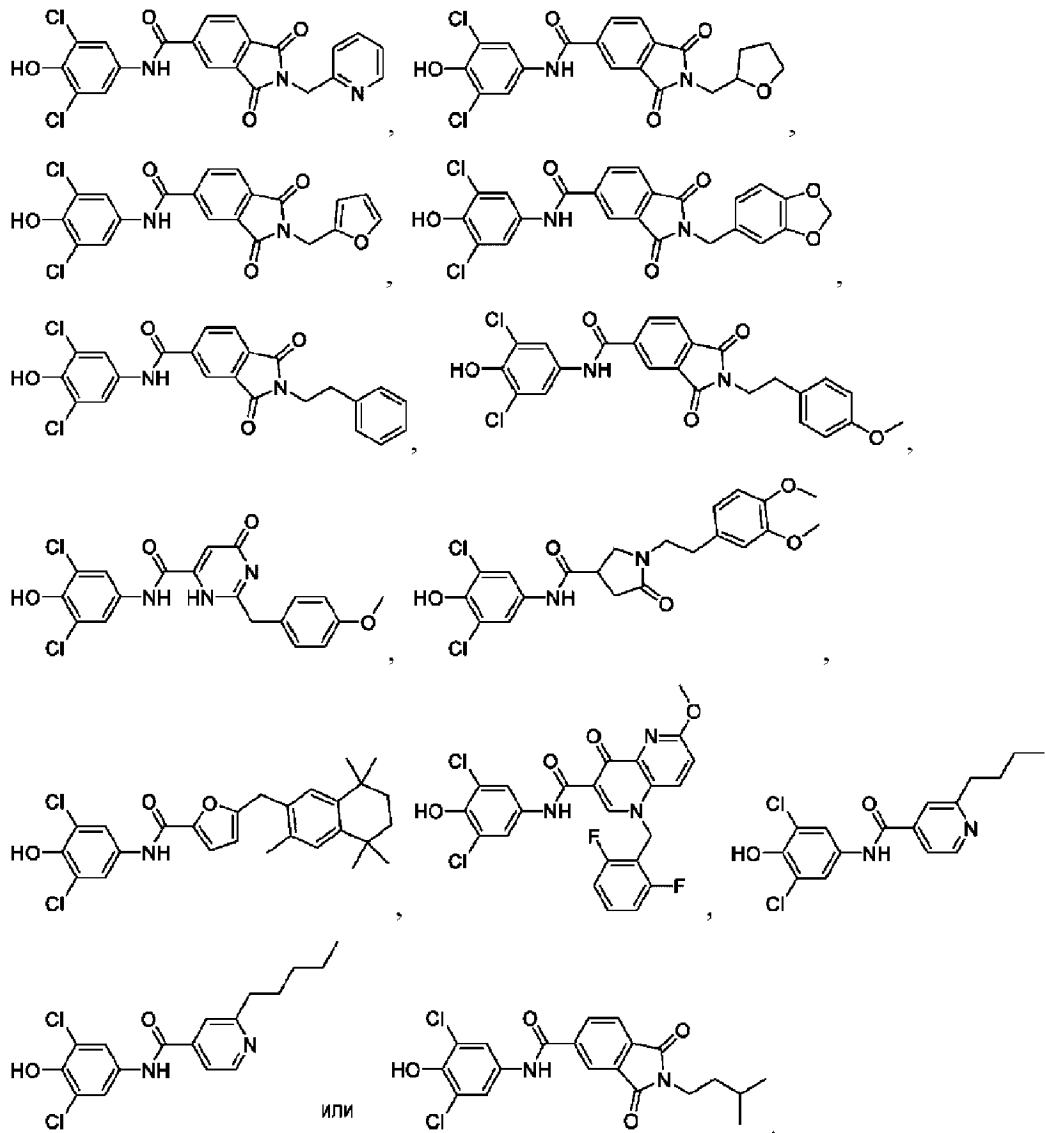
NH_2 , $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 дейтероалкилом, C_1 - C_6 гидроксиалкилом, C_1 - C_6 аминоалкилом или C_1 - C_6 гетероалкилом;

каждый R^b независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкил(циклоалкил), C_1 - C_6 алкил(гетероциклоалкил), C_1 - C_6 алкил(арил) или C_1 - C_6 алкил(гетероарил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним или несколькими оксо, дейтерием, галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHCH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 дейтероалкилом, C_1 - C_6 гидроксиалкилом, C_1 - C_6 аминоалкилом или C_1 - C_6 гетероалкилом; и

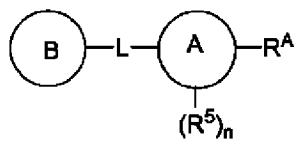
каждый R^c и R^d независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкил(циклоалкил), C_1 - C_6 алкил(гетероциклоалкил), C_1 - C_6 алкил(арил) или C_1 - C_6 алкил(гетероарил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним или несколькими оксо, дейтерием, галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHCH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 дейтероалкилом, C_1 - C_6 гидроксиалкилом, C_1 - C_6 аминоалкилом или C_1 - C_6 гетероалкилом;

или R^c и R^d , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими оксо, дейтерием, галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHCH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 дейтероалкилом, C_1 - C_6 гидроксиалкилом, C_1 - C_6 аминоалкилом или C_1 - C_6 гетероалкилом; при условии, что соединение не представляет собой



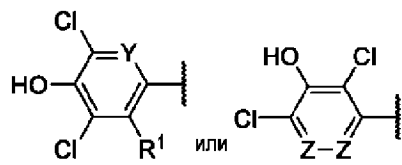


В настоящем документе раскрыто соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:



формула (I),

где:



кольцо В представляет собой

Y представляет собой N или CR¹;

каждый Z независимо представляет собой N или CR¹;

каждый R¹ независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C₁-C₆дейтероалкил;

L представляет собой -O-, -C(=O)NR³-, -C(=O)C(R⁴)₂- или -C(R⁴)₂C(=O)-;

R³ представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C₁-C₆дейтероалкил;

каждый R⁴ независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C₁-C₆дейтероалкил;

кольцо A представляет собой 3-12-членное кольцо, необязательно содержащее 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, S, N, P и B;

каждый R⁵ независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, -SH, -SR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C₁-C₆дейтероалкил;

или два R⁵ на одном и том же атоме, взятые вместе, образуют оксо;

n имеет значение 0-6;

R^A представляет собой:

(a) -C(=O)NR¹⁰R¹¹; или

(b) C₄-C₁₀алкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{Aa}; или

(c) -(C(R¹²)₂)_pциклоалкил, -(C(R¹²)₂)_pгетероциклоалкил, -(C(R¹²)₂)_pарил или -(C(R¹²)₂)_pгетероарил; где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{Ab};

R¹⁰ и R¹¹ независимо представляют собой водород, C₁-C₁₀алкил, C₁-C₁₀галогеналкил, C₁-C₁₀дейтероалкил, C₁-C₁₀гидроксиалкил, C₁-C₁₀аминоалкил, C₁-C₁₀гетероалкил, C₂-C₁₀алкенил, C₂-C₁₀алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{10a};

каждый R^{10a} независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NHS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{10b};

или два R^{10a} на одном и том же атоме, взятые вместе, образуют оксо;

каждый R^{10b} независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NHS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^{10b} на одном и том же атоме, взятые вместе, образуют оксо;

каждый R^{Aa} независимо представляют собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где каждый алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{Aaa} ;

или два R^{Aa} на одном и том же атоме, взятые вместе, образуют оксо;

каждый R^{Ab} независимо представляют собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{Aaa} ;

или два R^{Ab} на одном и том же атоме, взятые вместе, образуют оксо;

каждый R^{Aaa} независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

каждый R^{12} независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^{12} на одном и том же атоме углерода, взятые вместе, образуют циклоалкил или гетероциклоалкил; где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещен дейтерием, галогеном, $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом или C_1 - C_6 дейтероалкилом;

или два R^{12} на смежном атоме углерода, взятые вместе, образуют циклоалкил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном, $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом или C_1 - C_6 дейтероалкилом;

r имеет значение 1-4;

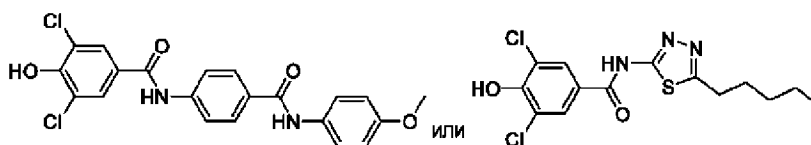
каждый R^a независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкил(циклоалкил), C_1 - C_6 алкил(гетероциклоалкил), C_1 - C_6 алкил(арил) или C_1 - C_6 алкил(гетероарил); где каждый

алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним или несколькими оксо, дейтерием, галогеном, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкилом, C₁-C₆галогеналкилом, C₁-C₆дейтероалкилом, C₁-C₆гидроксиалкилом, C₁-C₆аминоалкилом или C₁-C₆гетероалкилом;

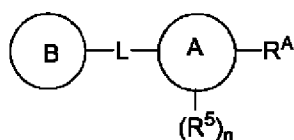
каждый R^b независимо представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним или несколькими оксо, дейтерием, галогеном, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкилом, C₁-C₆галогеналкилом, C₁-C₆дейтероалкилом, C₁-C₆гидроксиалкилом, C₁-C₆аминоалкилом или C₁-C₆гетероалкилом; и

каждый R^c и R^d независимо представляют собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним или несколькими оксо, дейтерием, галогеном, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкилом, C₁-C₆галогеналкилом, C₁-C₆дейтероалкилом, C₁-C₆гидроксиалкилом, C₁-C₆аминоалкилом или C₁-C₆гетероалкилом;

или R^c и R^d, взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими оксо, дейтерием, галогеном, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкилом, C₁-C₆галогеналкилом, C₁-C₆дейтероалкилом, C₁-C₆гидроксиалкилом, C₁-C₆аминоалкилом или C₁-C₆гетероалкилом; при условии, что соединение не представляет собой

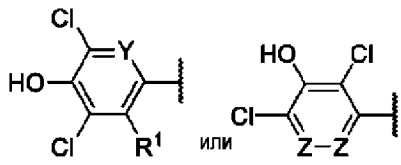


В настоящем документе раскрыто соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер:



формула (I),

где:



кольцо В представляет собой

Y представляет собой N или CR¹;

каждый Z независимо представляет собой N или CR¹;

каждый R¹ независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C₁-C₆дейтероалкил;

L представляет собой -O-, -C(=O)NR³-, -C(=O)C(R⁴)₂- или -C(R⁴)₂C(=O)-;

R³ представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C₁-C₆дейтероалкил;

каждый R⁴ независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, или C₁-C₆дейтероалкил;

кольцо А представляет собой 3-12-членное кольцо, необязательно содержащее 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, S, N, P и В;

каждый R⁵ независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C₁-C₆дейтероалкил;

или два R⁵ на одном и том же атоме, взятые вместе, образуют оксо;

n имеет значение 0-6;

R^A представляет собой:

(a) -C(=O)NR¹⁰R¹¹; или

(b) C₄-C₁₀алкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{Aa}; или

(c) -(C(R¹²)₂)_pциклоалкил, -(C(R¹²)₂)_pгетероциклоалкил, -(C(R¹²)₂)_pарил или -(C(R¹²)₂)_pгетероарил; где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{Ab};

R¹⁰ и R¹¹ независимо представляют собой водород, C₁-C₁₀алкил, C₁-C₁₀галогеналкил, C₁-C₁₀дейтероалкил, C₁-C₁₀гидроксиалкил, C₁-C₁₀аминоалкил, C₁-C₁₀гетероалкил, C₂-C₁₀алкенил, C₂-C₁₀алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{10a};

каждый R^{10a} независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NHS(=O)₂R^a, -

$C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{10b} ;

или два R^{10a} на одном и том же атоме, взятые вместе, образуют оксо;

каждый R^{10b} независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^{10b} на одном и том же атоме, взятые вместе, образуют оксо;

каждый R^{Aa} независимо представляют собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где каждый алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{Aaa} ;

или два R^{Aa} на одном и том же атоме, взятые вместе, образуют оксо;

каждый R^{Ab} независимо представляют собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{Aaa} ;

или два R^{Ab} на одном и том же атоме, взятые вместе, образуют оксо;

каждый R^{Aaa} независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

каждый R^{12} независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или C_1 - C_6 дейтероалкил;

или два R¹² на одном и том же атоме углерода, взятые вместе, образуют циклоалкил или гетероциклоалкил; где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещен дейтерием, галогеном, -ОН, -ОСН₃, -NH₂, -NHСН₃, -N(CH₃)₂, C₁-C₆алкилом, C₁-C₆галогеналкилом или C₁-C₆дейтероалкилом;

р имеет значение 1-4;

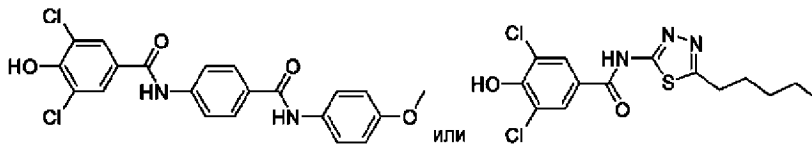
каждый R^a независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо замещен одним или несколькими оксо, дейтерием, галогеном, -CN, -ОН, -ОСН₃, -S(=O)СН₃, -S(=O)₂СН₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHСН₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHСН₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)СН₃, -C(=O)ОН, -C(=O)ОСН₃, C₁-C₆алкилом, C₁-C₆галогеналкилом, C₁-C₆дейтероалкилом, C₁-C₆гидроксиалкилом, C₁-C₆аминоалкилом или C₁-C₆гетероалкилом;

каждый R^b независимо представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо замещен одним или несколькими оксо, дейтерием, галогеном, -CN, -ОН, -ОСН₃, -S(=O)СН₃, -S(=O)₂СН₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHСН₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHСН₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)СН₃, -C(=O)ОН, -C(=O)ОСН₃, C₁-C₆алкилом, C₁-C₆галогеналкилом, C₁-C₆дейтероалкилом, C₁-C₆гидроксиалкилом, C₁-C₆аминоалкилом или C₁-C₆гетероалкилом; и

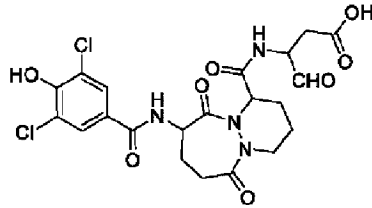
каждый R^c и R^d независимо представляют собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо замещен одним или несколькими оксо, дейтерием, галогеном, -CN, -ОН, -ОСН₃, -S(=O)СН₃, -S(=O)₂СН₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHСН₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHСН₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)СН₃, -C(=O)ОН, -C(=O)ОСН₃, C₁-C₆алкилом, C₁-C₆галогеналкилом, C₁-C₆дейтероалкилом, C₁-C₆гидроксиалкилом, C₁-C₆аминоалкилом или C₁-C₆гетероалкилом;

или R^c и R^d, взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими оксо, дейтерием, галогеном, -CN, -ОН, -ОСН₃, -S(=O)СН₃, -S(=O)₂СН₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHСН₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHСН₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)СН₃, -C(=O)ОН, -C(=O)ОСН₃, C₁-C₆алкилом, C₁-C₆галогеналкилом, C₁-C₆дейтероалкилом, C₁-C₆гидроксиалкилом, C₁-

С₆аминоалкилом или С₁-С₆гетероалкилом; при условии, что соединение не представляет собой



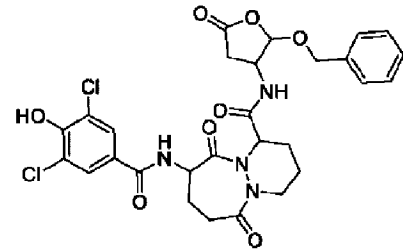
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, соединение не



представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления

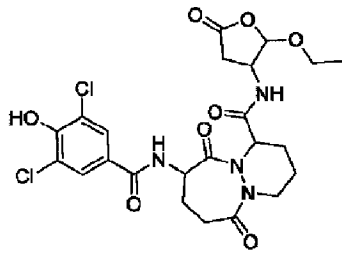
соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или



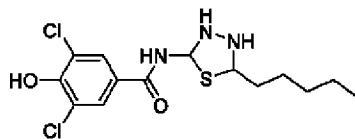
стереоизомера, соединение не представляет собой

. В

некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, соединение не представляет собой

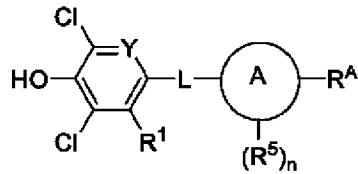


В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, соединение не



представляет собой

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, соединение имеет

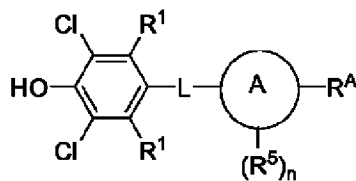


формулу (Ia):

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, Y представляет собой N.

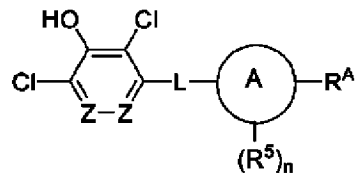
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, Y представляет собой CR¹.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, соединение имеет



формулу (Ib):

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, соединение имеет

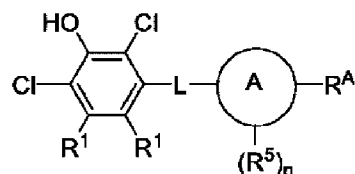


формулу (Ic):

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ic), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, один Z представляет собой CR¹ и один Z представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (Ic), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, каждый Z представляет собой CR¹.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, соединение имеет



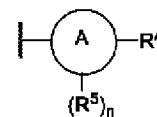
формулу (Id):

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, R¹ представляет собой водород, дейтерий, галоген, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C₁-C₆дейтероалкил. В

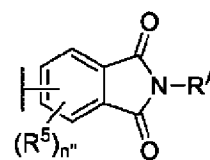
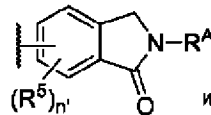
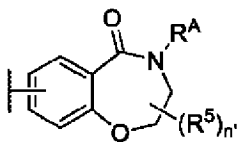
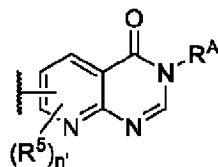
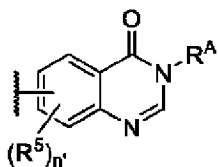
стереоизомера, кольцо А представляет собой пиридин. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, кольцо А представляет собой дигидрохиназолин, изоиндолин или 2,3-дигидробензооксазепин.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его

фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера,



представляет собой

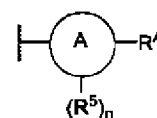


; где n'

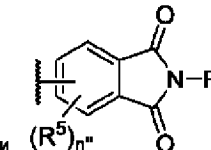
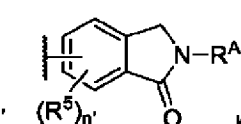
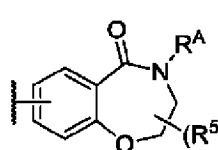
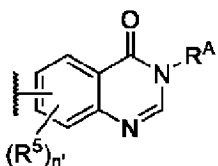
имеет значение 0-4 и n'' имеет значение 0-2.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его

фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера,

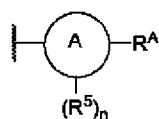


представляет собой

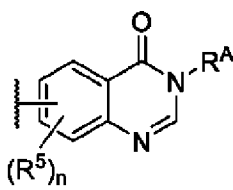


; где n' имеет значение 0-4 и

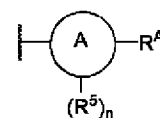
n'' имеет значение 0-2. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера,



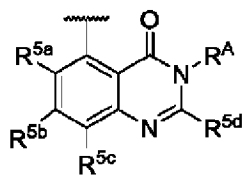
представляет собой



В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его

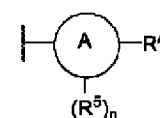


фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера,

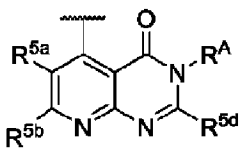


представляет собой ; где R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} и R^{5d} независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-SH$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 дейтероалкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его



фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера,



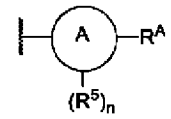
представляет собой ; где R^{5a} , R^{5b} и R^{5d} независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-SH$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 дейтероалкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, R^{5a} представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-SH$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, или C_1-C_6 дейтероалкил; и R^{5b} , R^{5c} и R^{5d} независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-SH$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 дейтероалкил.

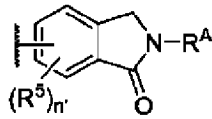
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, R^{5a} представляет собой дейтерий, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 дейтероалкил; и R^{5b} , R^{5c} и R^{5d} независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 дейтероалкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, где R^{5b} представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 дейтероалкил; и R^{5a} , R^{5c} и R^{5d} независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-OH$, $-SH$, $-SR^a$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 дейтероалкил.

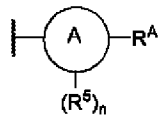
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, где R^{5b} представляет



фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера,

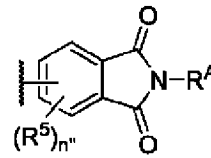


представляет собой . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или



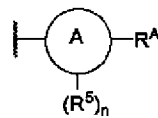
стереоизомера,

представляет собой



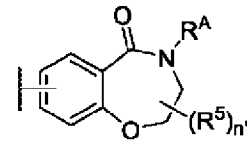
. В некоторых вариантах

осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой



соли, сольвата или стереоизомера,

представляет собой



В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, каждый R^5 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или C_1 - C_6 дейтероалкил; или два R^5 на одном и том же атоме, взятые вместе, образуют оксо. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, каждый R^5 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген или C_1 - C_6 алкил; или два R^5 на одном и том же атоме, взятые вместе, образуют оксо. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, каждый R^5 независимо представляет собой водород, галоген или C_1 - C_6 алкил; или два R^5 на одном и том же атоме, взятые вместе, образуют оксо. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, каждый R^5 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или C_1 - C_6 дейтероалкил; или два R^5 на одном и том же атоме, взятые вместе, образуют оксо. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, каждый R^5 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или C_1 - C_6 дейтероалкил; или два R^5 на одном и том же атоме, взятые вместе, образуют оксо.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, n имеет значение 0-5. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, n имеет значение 0-4. В

некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, n” имеет значение 1. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, n” имеет значение 2.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, R^A представляет собой -C(=O)NR¹⁰R¹¹.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, R¹¹ представляет собой водород или C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, R¹¹ представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, R¹⁰ представляет собой C₁-C₁₀алкил, C₁-C₁₀галогеналкил, C₁-C₁₀дейтероалкил, C₁-C₁₀гидроксиалкил, C₁-C₁₀аминоалкил, C₁-C₁₀гетероалкил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{10a}. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, R¹⁰ представляет собой C₁-C₁₀алкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{10a}. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, R¹⁰ представляет собой C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{10a}. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, R¹⁰ представляет собой C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); где каждый алкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{10a}. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, R¹⁰ представляет собой C₁-C₆алкил(арил), где арил необязательно замещен одним или несколькими R^{10a}.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, каждый R^{10a} независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{10b}. В некоторых вариантах осуществления

соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, каждый R^{10a} независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 дейтероалкил, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_1-C_6 аминоалкил или C_1-C_6 гетероалкил; где каждый алкил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{10b} . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, каждый R^{10a} независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-OH$, $-OR^a$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 дейтероалкил; где каждый алкил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{10b} . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, каждый R^{10a} независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-OH$, $-OR^a$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 дейтероалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, каждый R^{10a} независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-OR^a$, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, R^A представляет собой C_4-C_{10} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{Aa} .

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, каждый R^{Aa} независимо представляют собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где каждый циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{Aaa} ; или два R^{Aa} на одном и том же атоме, взятые вместе, образуют оксо. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, каждый R^{Aa} независимо представляют собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, циклоалкил или гетероциклоалкил; где каждый циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{Aaa} . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, каждый R^{Aa} независимо представляют собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$ или $-NR^cR^d$.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, R^A представляет собой $-(C(R^{12})_2)_p$ циклоалкил, $-(C(R^{12})_2)_p$ гетероциклоалкил, $-(C(R^{12})_2)_p$ арил или $-(C(R^{12})_2)_p$ гетероарил; где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{Ab} . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, R^A представляет собой $-(C(R^{12})_2)_p$ арил или -

$(C(R^{12})_2)_p$ гетероарил; где арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{Ab} . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, R^A представляет собой $-(C(R^{12})_2)_p$ арил; где арил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{Ab} .

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, каждый R^{12} независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген или C_1 - C_6 алкил; или два R^{12} на одном и том же атоме углерода, взятые вместе, образуют циклоалкил или гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, каждый R^{12} представляет собой водород или два R^{12} на одном и том же атоме углерода, взятые вместе, образуют циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, каждый R^{12} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, два R^{12} на одном и том же атоме углерода, взятые вместе, образуют циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, два R^{12} на смежном атоме углерода, взятые вместе, образуют циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, каждый R^{Ab} независимо представляют собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{Aaa} ; или два R^{Ab} на одном и том же атоме, взятые вместе, образуют оксо. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, каждый R^{Ab} независимо представляют собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил; где каждый алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{Aaa} . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, каждый R^{Ab} независимо представляют собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или C_1 - C_6 дейтероалкил; где каждый алкил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{Aaa} .

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, каждый R^{Aaa} независимо

представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 дейтероалкил, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_1-C_6 аминоалкил или C_1-C_6 гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, каждый R^{Aaa} независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 дейтероалкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, r имеет значение 1-3. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, r имеет значение 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, r имеет значение 1. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, r имеет значение 2. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), (Ia)-(Id) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, r имеет значение 3.

В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытого в настоящем документе, каждый R^a независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 дейтероалкил, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_1-C_6 аминоалкил, C_1-C_6 гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним или несколькими оксо, дейтерием, галогеном, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_1-C_6 дейтероалкилом, C_1-C_6 гидроксиалкилом, C_1-C_6 аминоалкилом, C_1-C_6 гетероалкилом. В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытого в настоящем документе, каждый R^a независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил; где каждый алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил независимо необязательно замещен одним или несколькими оксо, дейтерием, галогеном, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_1-C_6 дейтероалкилом, C_1-C_6 гидроксиалкилом, C_1-C_6 аминоалкилом, C_1-C_6 гетероалкилом. В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытого в настоящем документе, каждый R^a независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытого в настоящем документе, каждый R^a независимо представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытого в настоящем документе, каждый R^a независимо представляет собой C_1-C_6 алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытого в настоящем документе, каждый R^b независимо представляет собой водород, C_1-C_6 алкил, C_1-

осуществления соединения, раскрытого в настоящем документе, каждый R^c и R^d независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытого в настоящем документе, каждый R^c и R^d независимо представляют собой водород или C_1 - C_6 алкил.

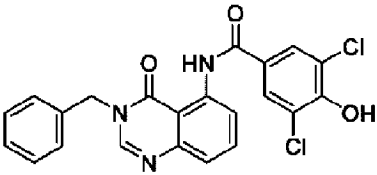
В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытого в настоящем документе, R^c и R^d , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими оксо, дейтерием, галогеном, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 дейтероалкилом, C_1 - C_6 гидроксиалкилом, C_1 - C_6 аминоалкилом или C_1 - C_6 гетероалкилом.

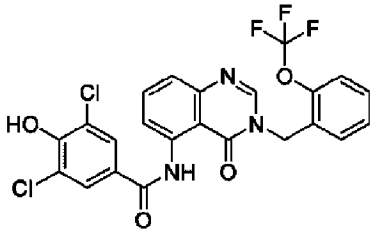
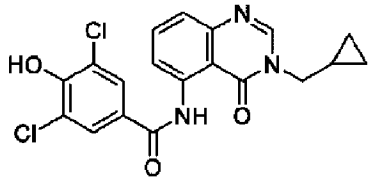
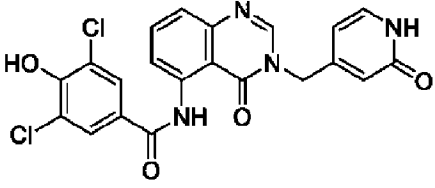
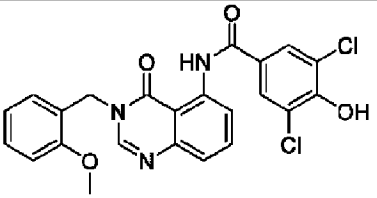
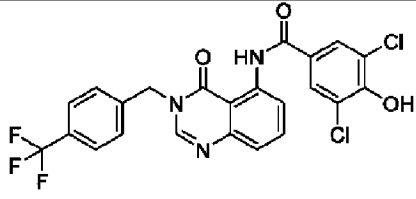
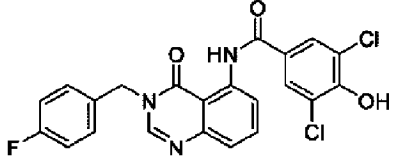
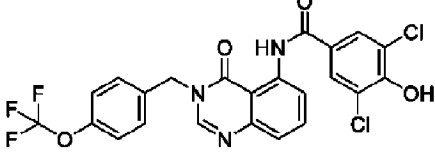
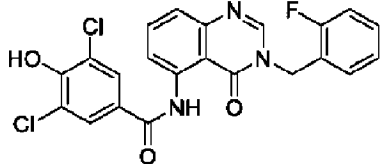
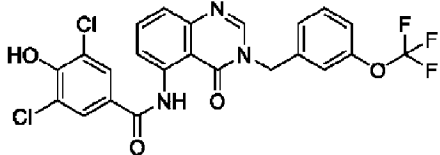
В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытого в настоящем документе, каждый R^A , R^{Aa} , R^{Ab} , R^{10} , R^{10a} , R^{11} , R^a , R^b , R^c , R^d , и гетероциклоалкил, образованный, когда R^c и R^d взяты вместе, независимо замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, как определено в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытого в настоящем документе, каждый R^A , R^{Aa} , R^{Ab} , R^{10} , R^{10a} , R^{11} , R^a , R^b , R^c , R^d и гетероциклоалкил, образованный, когда R^c и R^d взяты вместе, независимо замещен одним, двумя или тремя заместителями, как определено в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытого в настоящем документе, каждый R^A , R^{Aa} , R^{Ab} , R^{10} , R^{10a} , R^{11} , R^a , R^b , R^c , R^d , и гетероциклоалкил, образованный, когда R^c и R^d взяты вместе, независимо замещен одним заместителем, как определено в настоящем документе.

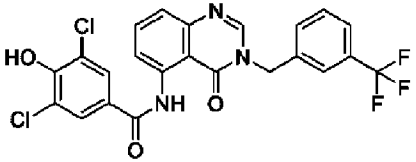
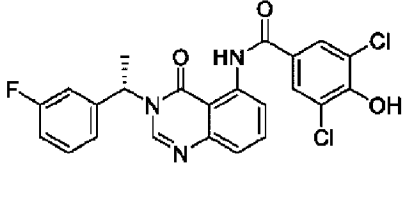
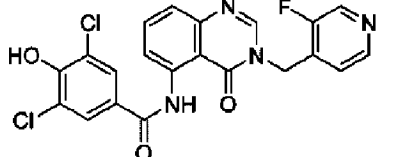
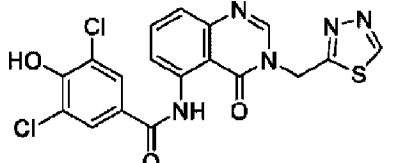
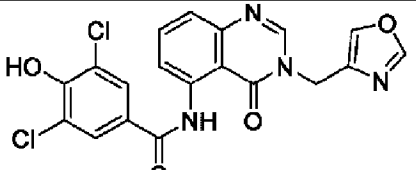
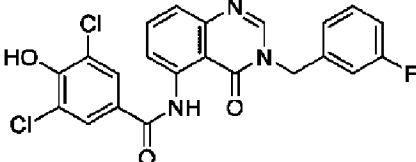
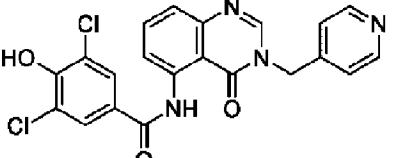
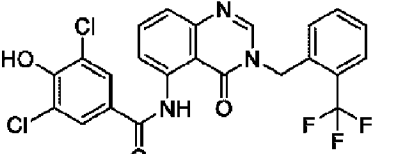
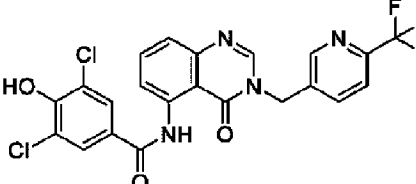
В настоящем описании рассматривается любая комбинация групп, описанных выше для различных переменных. На протяжении всего описания группы и их заместители выбраны специалистом в данной области для получения стабильных фрагментов и соединений.

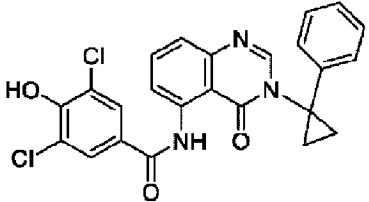
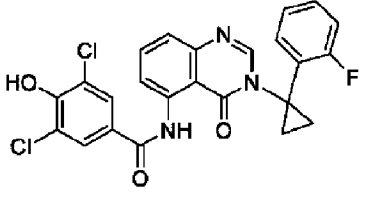
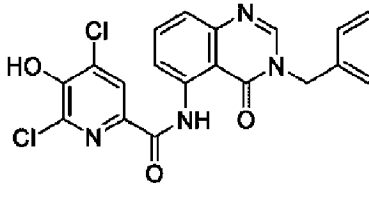
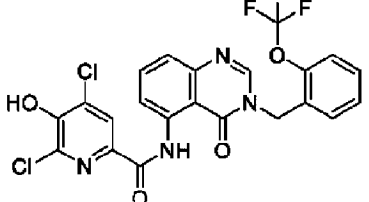
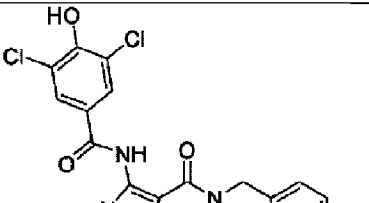
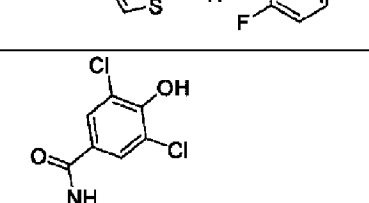
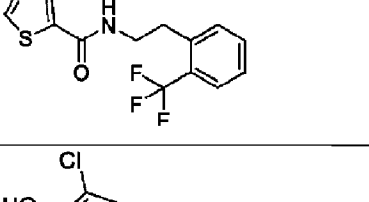
В настоящем документе описано соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, выбранное из соединения, указанного в таблице 1.

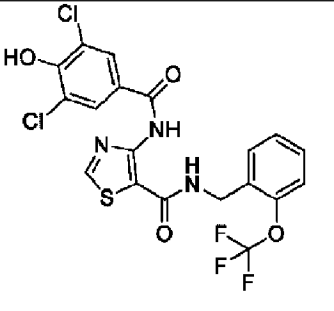
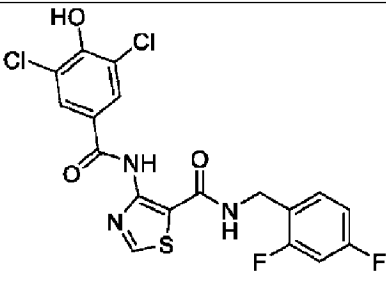
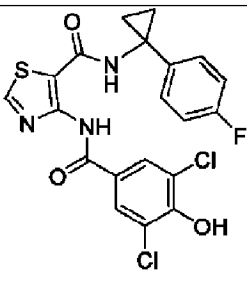
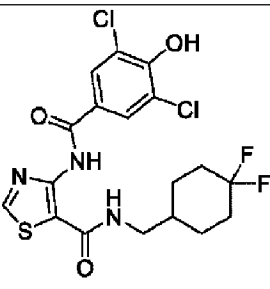
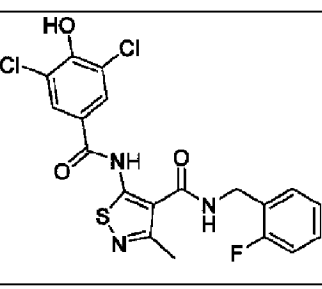
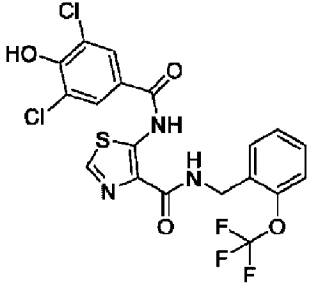
Таблица 1. Примеры соединений

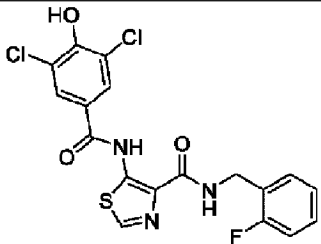
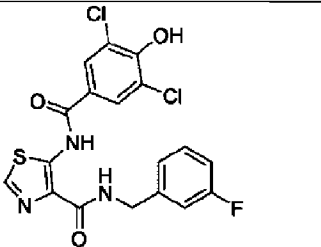
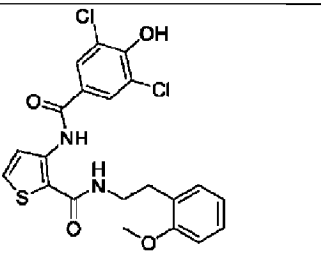
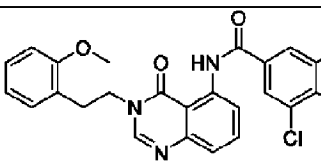
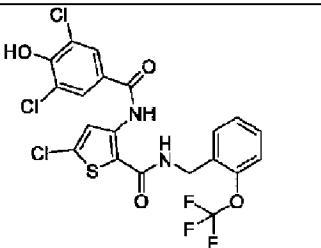
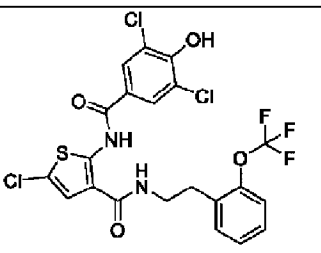
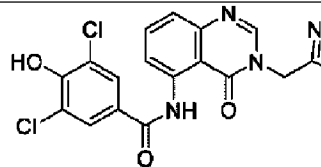
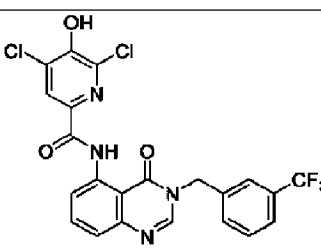
Пр.	Структура	Название
1		N-(3-бензил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-3,5-дихлор-4-гидроксибензамид

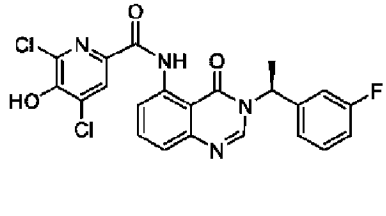
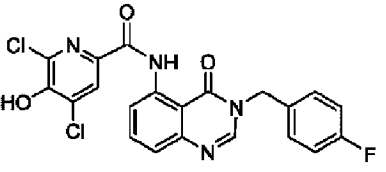
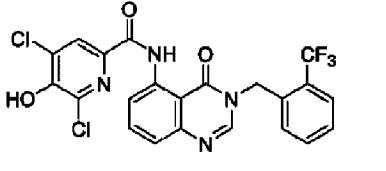
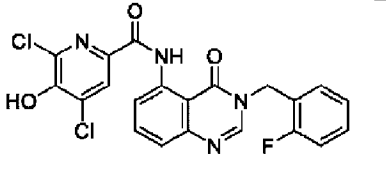
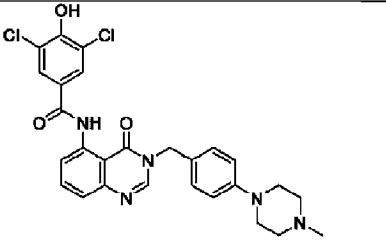
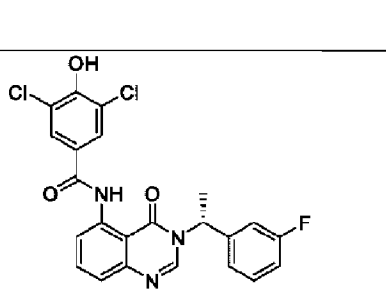
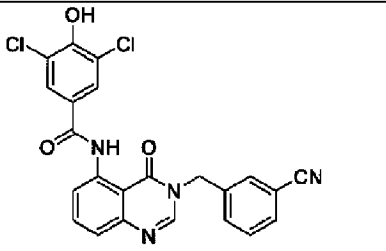
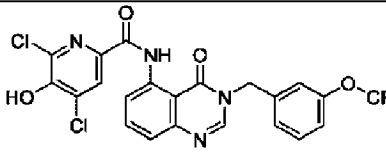
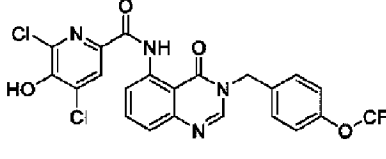
2		3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(4-оксо-3-(2-(трифторметокси)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид
3		3,5-дихлор-N-(3-(циклопропилметил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамид
4		3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(4-оксо-3-((2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)метил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид
5		3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(3-(2-метоксибензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид
6		3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(4-оксо-3-(4-(трифторметил)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид
7		3,5-дихлор-N-(3-(4-фторбензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамид
8		3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(4-оксо-3-(4-(трифторметокси)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид
9		3,5-дихлор-N-(3-(2-фторбензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамид
10		3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(4-оксо-3-(3-(трифторметокси)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид

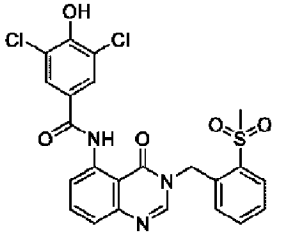
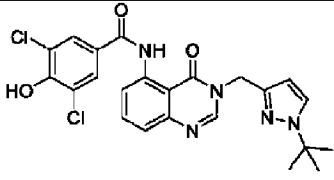
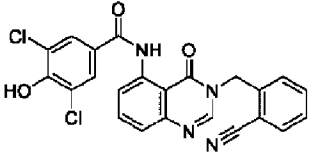
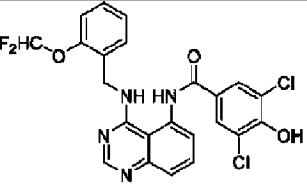
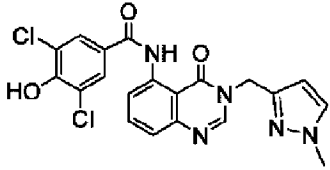
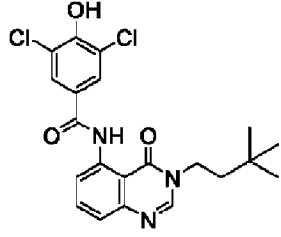
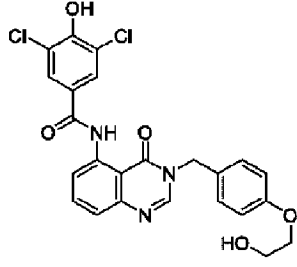
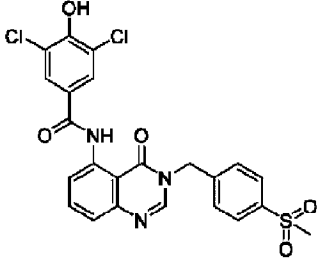
11		3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(4-оксо-3-(3-(трифторметил)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид
12		(S)-3,5-дихлор-N-(3-(1-(3-фторфенил)этил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамид
13		3,5-дихлор-N-(3-((3-фторпиридин-4-ил)метил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамид
14		N-(3-((1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-3,5-дихлор-4-гидроксибензамид
15		3,5-дихлор-N-(3-(оксазол-4-илметил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид
16		3,5-дихлор-N-(3-(3-фторбензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамид
17		3,5-дихлор-N-(4-оксо-3-(пиридин-4-илметил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид
18		3,5-дихлор-N-(4-оксо-3-(2-(трифторметил)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид
19		3,5-дихлор-N-(4-оксо-3-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид

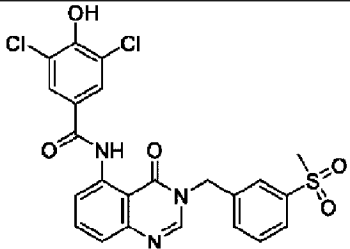
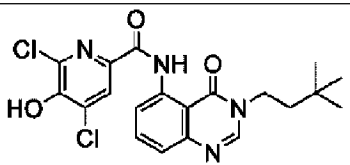
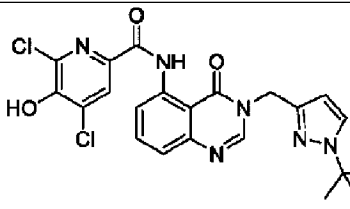
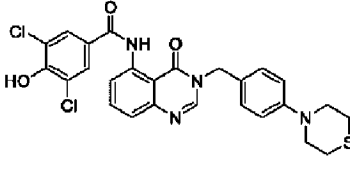
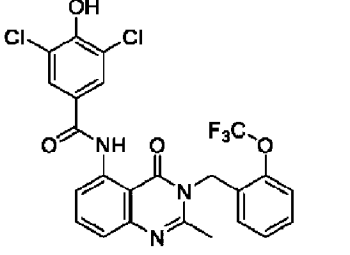
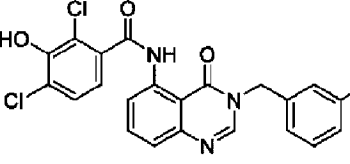
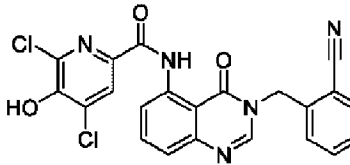
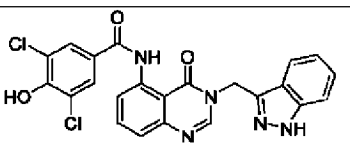
20		3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(4-оксо-3-(1-фенилциклопропил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид
21		3,5-дихлор-N-(3-(1-(2-фторфенил)циклопропил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамид
22		4,6-дихлор-N-(3-(3-фторбензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-5-гидроксипиколинамид
23		4,6-дихлор-5-гидрокси-N-(4-оксо-3-(2-(трифторметокси)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)пиколинамид
24		4-(3,5-дихлор-4-гидроксибензамидо)-N-(2-фторбензил)тиазол-5-карбоксамид
25		4-(3,5-дихлор-4-гидроксибензамидо)-N-(2-(трифторметил)фенетил)тиазол-5-карбоксамид
26		4-(3,5-дихлор-4-гидроксибензамидо)-N-(2-(трифторметил)бензил)тиазол-5-карбоксамид

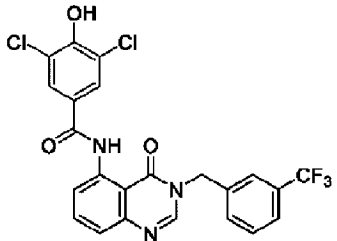
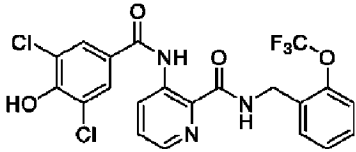
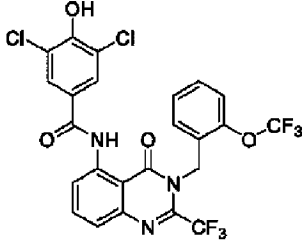
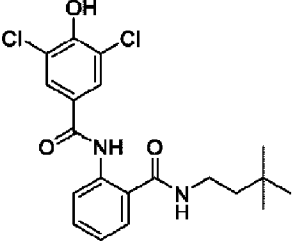
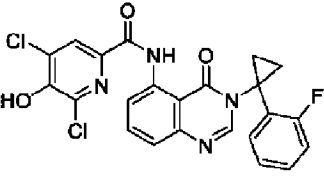
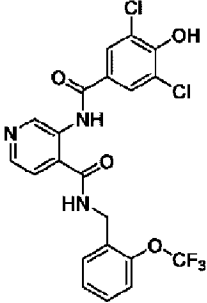
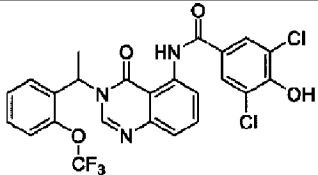
27		4-(3,5-дихлор-4-гидроксибензамидо)-N-(2-(трифторметокси)бензил)тиазол-5-карбоксамид
28		4-(3,5-дихлор-4-гидроксибензамидо)-N-(2,4-дифторбензил)тиазол-5-карбоксамид
29		4-(3,5-дихлор-4-гидроксибензамидо)-N-(1-(4-фторфенил)циклопропил)тиазол-5-карбоксамид
30		4-(3,5-дихлор-4-гидроксибензамидо)-N-((4,4-дифторциклогексил)метил)тиазол-5-карбоксамид
31		5-(3,5-дихлор-4-гидроксибензамидо)-N-(2-фторбензил)-3-метилизотиазол-4-карбоксамид
32		5-(3,5-дихлор-4-гидроксибензамидо)-N-(2-(трифторметокси)бензил)тиазол-4-карбоксамид

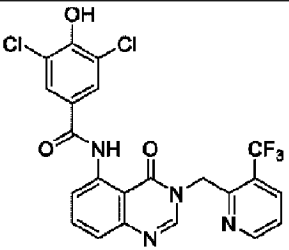
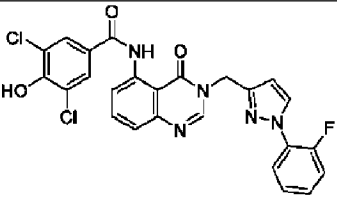
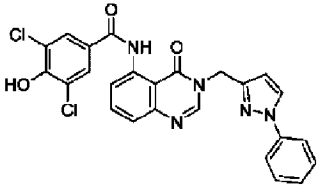
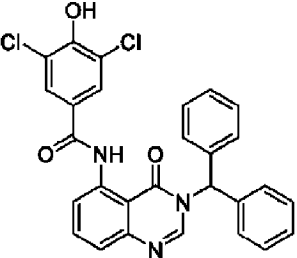
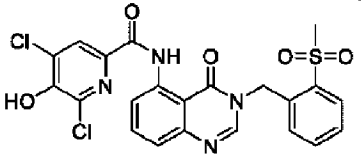
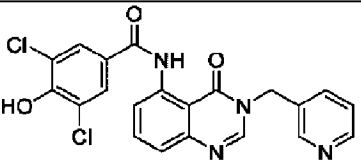
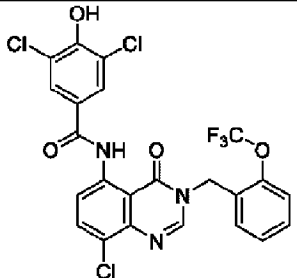
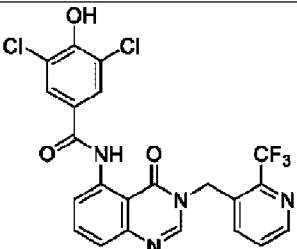
33		5-(3,5-дихлор-4-гидроксибензамидо)-N-(2-фторбензил)тиазол-4-карбоксамид
34		5-(3,5-дихлор-4-гидроксибензамидо)-N-(3-фторбензил)тиазол-4-карбоксамид
35		3-(3,5-дихлор-4-гидроксибензамидо)-N-(2-метоксифенетил)тиофен-2-карбоксамид
36		3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(3-(2-метоксифенетил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид
37		5-хлор-3-(3,5-дихлор-4-гидроксибензамидо)-N-(2-(трифторметокси)бензил)тиофен-2-карбоксамид
38		5-хлор-2-(3,5-дихлор-4-гидроксибензамидо)-N-(2-(трифторметокси)фенетил)тиофен-3-карбоксамид
39		N-(3-((1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-3,5-дихлор-4-гидроксибензамид
40		4,6-дихлор-5-гидрокси-N-(4-оксо-3-(3-(трифторметил)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)пиколинамид

41		4,6-дихлор-N-{3-[(1S)-1-(3-фторфенил)этил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил}-5-гидроксипиридин-2-карбоксамид
42		4,6-дихлор-N-{3-[(4-фторфенил)метил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил}-5-гидроксипиридин-2-карбоксамид
43		4,6-дихлор-5-гидрокси-N-(4-оксо-3-(2-(трифторметил)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)пиколинамид
44		4,6-дихлор-N-(3-(2-фторбензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-5-гидроксипиколинамид
45		3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(3-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид
47		(R)-3,5-дихлор-N-(3-(1-(3-фторфенил)этил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамид
48		3,5-дихлор-N-(3-(3-цианобензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамид
49		4,6-дихлор-5-гидрокси-N-(4-оксо-3-(3-(трифторметокси)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)пиколинамид
50		4,6-дихлор-5-гидрокси-N-(4-оксо-3-(4-(трифторметокси)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)пиколинамид

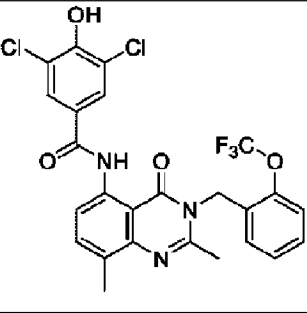
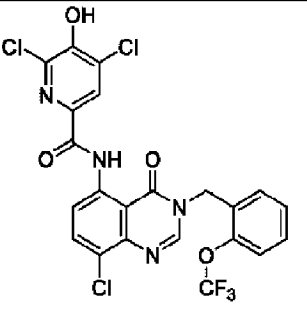
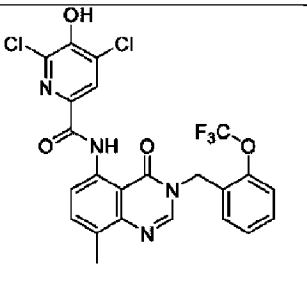
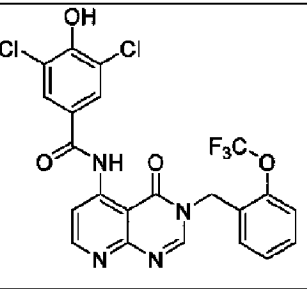
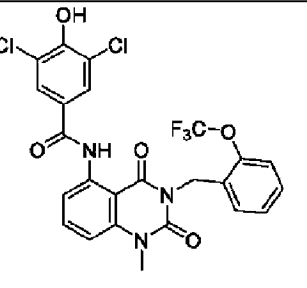
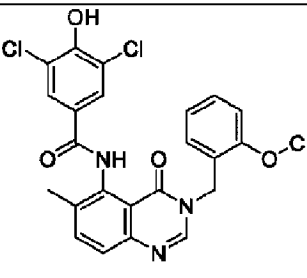
51		3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(3-(2-(метилсульфонил)бензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид.
52		N-(3-((1-(трет-бутил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-3,5-дихлор-4-гидроксибензамид
53		3,5-дихлор-N-(3-(2-цианобензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамид
54		3,5-дихлор-N-[4-({2-(дифторметокси)фенил}метил)амино]хинолин-5-ил]-4-гидроксибензамид
56		3,5-дихлор-4-гидрокси-N-{3-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил}бензамид
57		3,5-дихлор-N-(3-(3,3-диметилбутил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамид
58		3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(3-(4-(2-гидроксиэтокси)бензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид
59		3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(3-(4-(метилсульфонил)бензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид

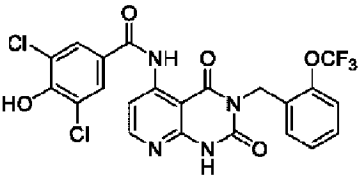
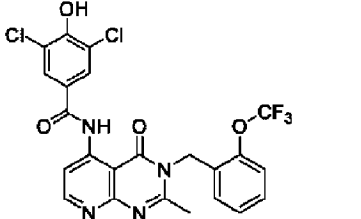
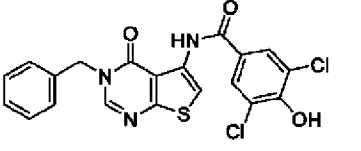
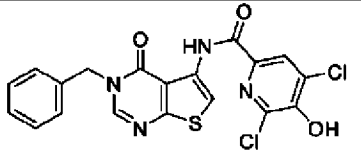
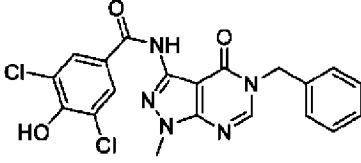
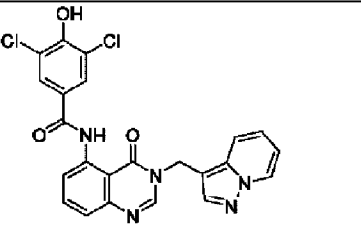
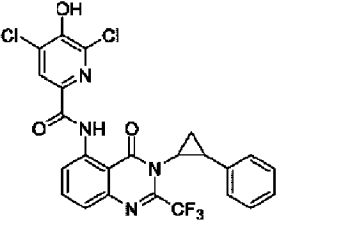

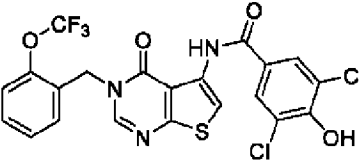
60		3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(3-(3-(метилсульфонил)бензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид.
61		4,6-дихлор-N-(3-(3,3-диметилбутил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-5-гидроксипиколинамид
62		N-(3-((1-(трет-бутил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4,6-дихлор-5-гидроксипиколинамид
63		3,5-дихлор-N-(3-(4-(1,1-диоксидотиоморфолино)бензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамид
64		3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(2-метил-4-оксо-3-(2-(трифторметокси)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид
65		2,4-дихлор-3-гидрокси-N-(4-оксо-3-(3-(трифторметокси)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид
66		4,6-дихлор-N-(3-(2-цианобензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-5-гидроксипиколинамид
67		N-(3-((1H-индазол-3-ил)метил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-3,5-дихлор-4-гидроксибензамид

68		3-хлор-5-циано-4-гидрокси-N-(4-оксо-3-(3-(трифторметил)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид
69		3-(3,5-дихлор-4-гидроксибензамидо)-N-(2-(трифторметокси)бензил)пиколинамид
70		3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(4-оксо-3-(2-(трифторметокси)бензил)-2-(трифторметил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид
71		3,5-дихлор-N-(2-((3,3-диметилбутил)карбамоил)фенил)-4-гидроксибензамид
72		4,6-дихлор-N-(3-(1-(2-фторфенил)циклопропил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-5-гидроксибензамид
73		3-(3,5-дихлор-4-гидроксибензамидо)-N-(2-(трифторметокси)бензил)-изоникотинамид
74		3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(4-оксо-3-(1-(2-(трифторметокси)фенил)этил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид

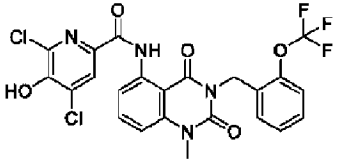
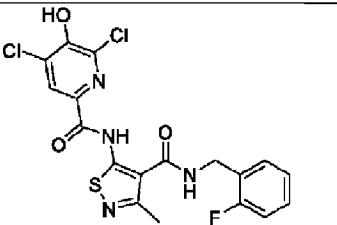
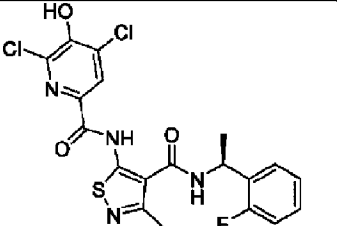
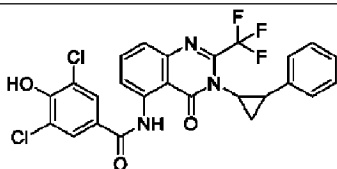
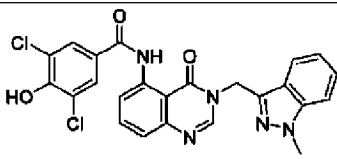
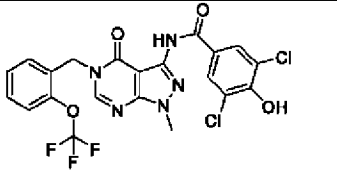
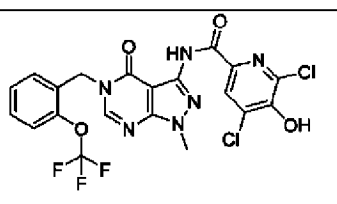
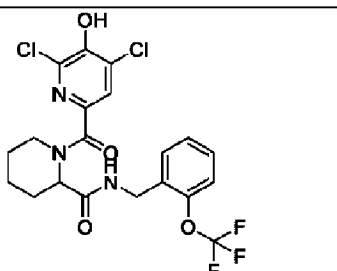
75		3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(4-оксо-3-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид
76		3,5-дихлор-N-(3-((1-(2-фторфенил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамид
77		3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(4-оксо-3-((1-фенил-1H-пиразол-3-ил)метил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид
78		N-(3-бензгидрил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-3,5-дихлор-4-гидроксибензамид
79		4,6-дихлор-5-гидрокси-N-(3-(2-(метилсульфонил)бензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)пиколинамид
80		3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(4-оксо-3-(пиридин-3-илметил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид
81		3,5-дихлор-N-(8-хлор-4-оксо-3-(2-(трифторметокси)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамид
82		3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(4-оксо-3-((2-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид

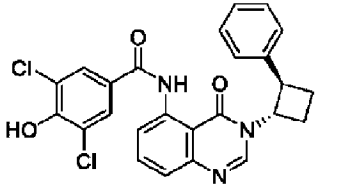
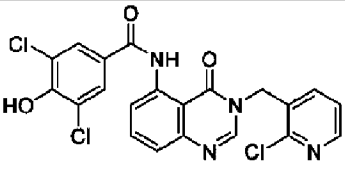
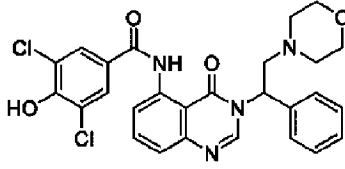
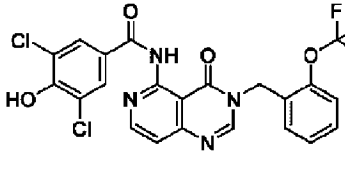
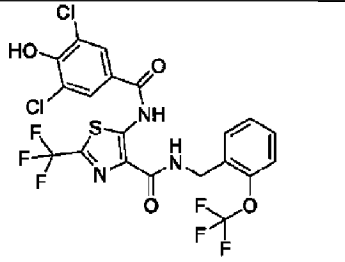
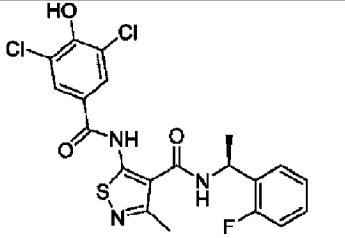
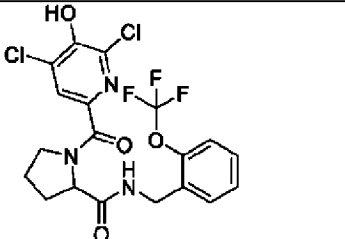
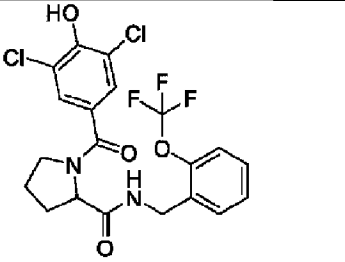
83		3,5-дихлор-N-(3-(2-(1,1-диоксидотиоморфолино)бензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамид
84		3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(3-(2-морфолинобензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид
85		3,5-дихлор-N-(4-(2-(диметиламино)этокси)-2-((2-(трифторметокси)бензил)карбамоил)фенил)-4-гидроксибензамид
86		3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(4-(2-гидроксиэтокси)-2-((2-(трифторметокси)бензил)карбамоил)фенил)бензамид
87		3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(4-оксо-3-((2-(трифторметокси)пиридин-3-ил)метил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид
88		3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(8-метил-4-оксо-3-(2-(трифторметокси)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид

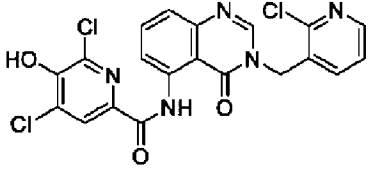
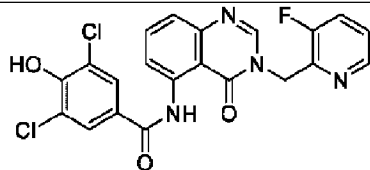
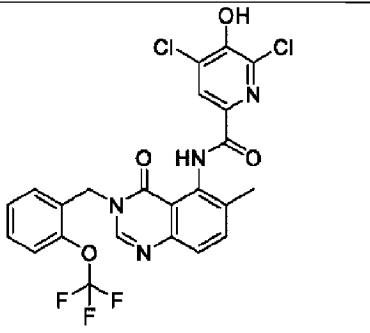
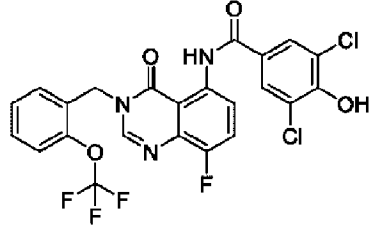
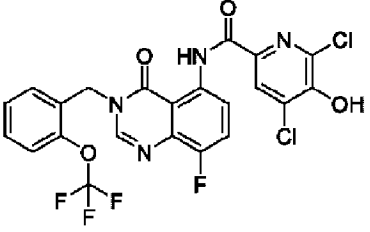
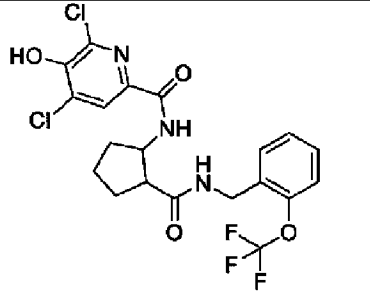
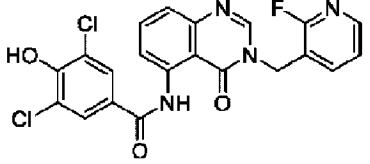
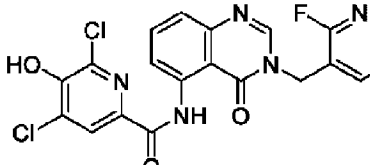
89		3,5-дихлор-N-(2,8-диметил-4-оксо-3-(2-(трифторметокси)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамид
90		4,6-дихлор-N-(8-хлор-4-оксо-3-(2-(трифторметокси)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-5-гидроксипиколинамид
91		4,6-дихлор-5-гидрокси-N-(8-метил-4-оксо-3-(2-(трифторметокси)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)пиколинамид
92		3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(4-оксо-3-(2-(трифторметокси)бензил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-5-ил)бензамид
93		3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(1-метил-2,4-диоксо-3-(2-(трифторметокси)бензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-5-ил)бензамид
94		3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(6-метил-4-оксо-3-(2-(трифторметокси)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид

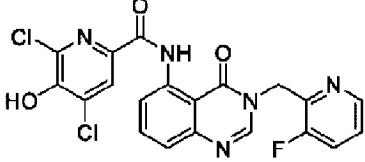
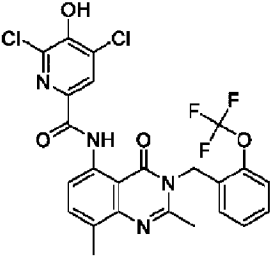
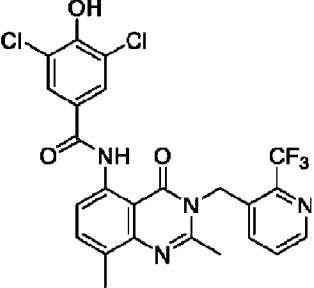
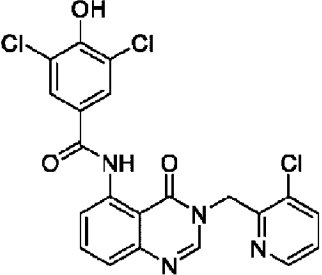
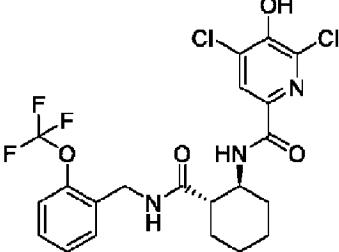
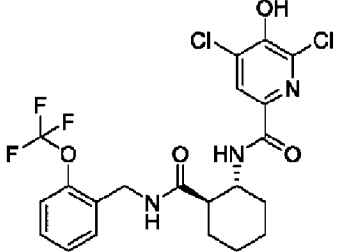
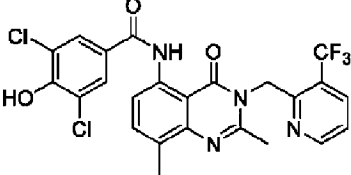
95		3,5-дихлор-N-(2,4-диоксо-3-(2-(трифторметокси)бензил)-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-5-ил)-4-гидроксибензамид
96		3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(2-метил-4-оксо-3-(2-(трифторметокси)бензил)-3,4-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-5-ил)бензамид
97		N-(3-бензил-4-оксо-3,4-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-5-ил)-3,5-дихлор-4-гидроксибензамид
98		N-(3-бензил-4-оксо-3,4-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-5-ил)-4,6-дихлор-5-гидроксипиколинамид
99		N-(5-бензил-1-метил-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-3,5-дихлор-4-гидроксибензамид
100		3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(4-оксо-3-(3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид
101		4,6-дихлор-5-гидрокси-N-(4-оксо-3-(2-фенилциклопропил)-2-(трифторметил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)пиколинамид
102	 <p>транс-рацемическая</p>	Рас-3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(4-оксо-3-((1R,2S)-2-фенилциклопропил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид
103		3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(4-оксо-3-(2-(трифторметокси)бензил)-3,4-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-5-ил)бензамид

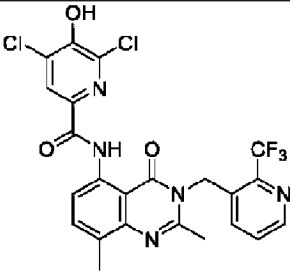
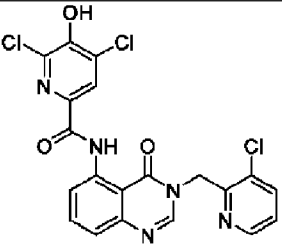
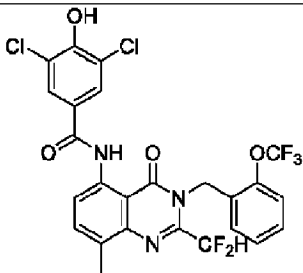
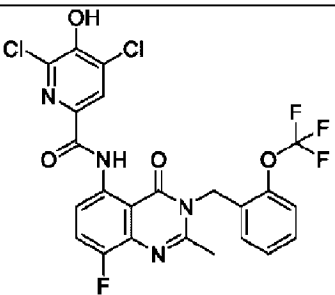
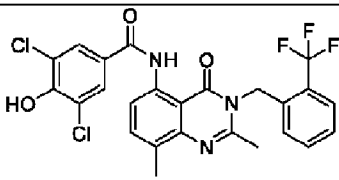
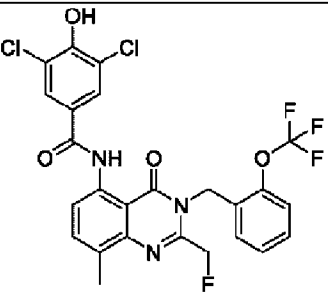
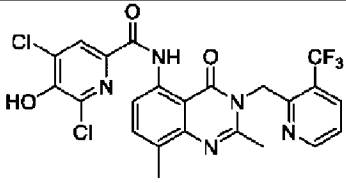
		ил)бензамид
104		4,6-дихлор-5-гидрокси-N-(4-оксо-3-(2-(трифторметокси)бензил)-3,4-дигидротиено[2,3-d]пиримидин-5-ил)пиколинамид
105		3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(3-(2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)бензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид
106		3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(4-оксо-3-(2-сульфамойлбензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид
107		N-(5-бензил-1-метил-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)-4,6-дихлор-5-гидроксипиколинамид
108		4,6-дихлор-5-гидрокси-N-(4-оксо-3-((1R,2S)-2-фенилциклопропил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)пиколинамид TFA соль
109		4,6-дихлор-5-гидрокси-N-(4-оксо-3-((1S,2R)-2-фенилциклопропил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)пиколинамид
110		4,6-дихлор-5-гидрокси-N-(4-оксо-3-(2-(пиридин-2-ил)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)пиколинамид
111		3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(4-оксо-3-(2-(пиридин-2-ил)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид
112		3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(8-метил-4-оксо-3-(2-(трифторметокси)бензил)-2-(трифторметил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид

113		4,6-дихлор-5-гидрокси-N-(1-метил-2,4-диоксо-3-(2-(трифторметокси)бензил)-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-5-ил)пиколинамид
114		5-(4,6-дихлор-5-гидроксипиколинамидо)-N-(2-фторбензил)-3-метилизотиазол-4-карбоксамид
115		(S)-5-(4,6-дихлор-5-гидроксипиколинамидо)-N-(1-(2-фторфенил)этил)-3-метилизотиазол-4-карбоксамид
116		3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(4-оксо-3-(2-фенилциклопропил)-2-(трифторметил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид
117		3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(3-((1-метил-1H-индазол-3-ил)метил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид
118		3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(1-метил-4-оксо-5-(2-(трифторметокси)бензил)-4,5-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)бензамид
119		4,6-дихлор-5-гидрокси-N-(1-метил-4-оксо-5-(2-(трифторметокси)бензил)-4,5-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-ил)пиколинамид
120		1-(4,6-дихлор-5-гидроксипиколиноил)-N-(2-(трифторметокси)бензил)пиперидин-2-карбоксамид

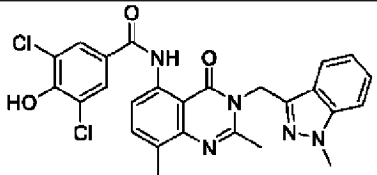
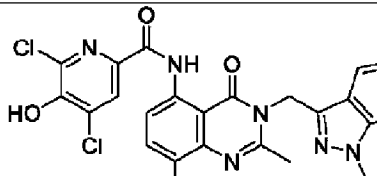
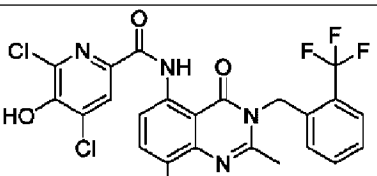
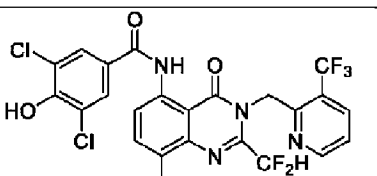
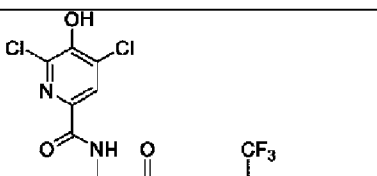
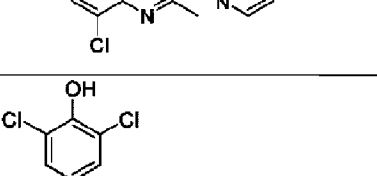
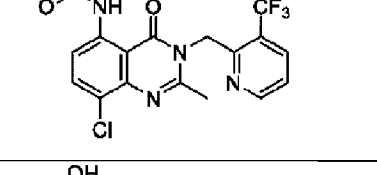
121		3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(4-оксо-3-((1S,2R)-2-фенилциклобутил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид
122		3,5-дихлор-N-(3-((2-хлорпиридин-3-ил)метил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамид
123		3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(3-(2-морфолино-1-фенилэтил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид
124		3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(4-оксо-3-(2-(трифторметокси)бензил)-3,4-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-5-ил)бензамид
125		5-(3,5-дихлор-4-гидроксибензамидо)-N-(2-(трифторметокси)бензил)-2-(трифторметил)тиазол-4-карбоксамид
126		(S)-5-(3,5-дихлор-4-гидроксибензамидо)-N-(1-(2-фторфенил)этил)-3-метилизотиазол-4-карбоксамид
127		1-(4,6-дихлор-5-гидроксипиколиноил)-N-(2-(трифторметокси)бензил)пирролидин-2-карбоксамид
128		1-(3,5-дихлор-4-гидроксибензоил)-N-(2-(трифторметокси)бензил)пирролидин-2-карбоксамид

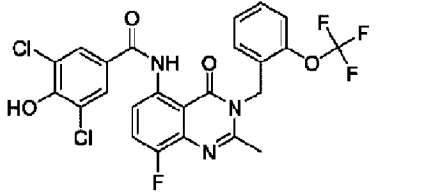
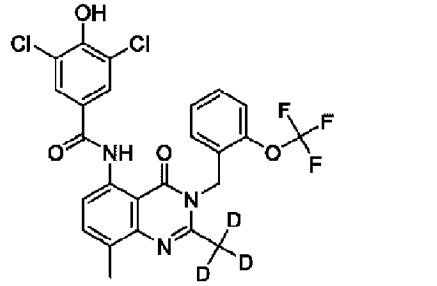
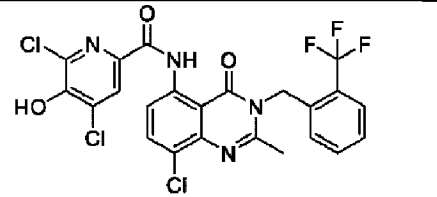
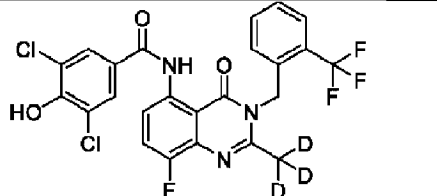
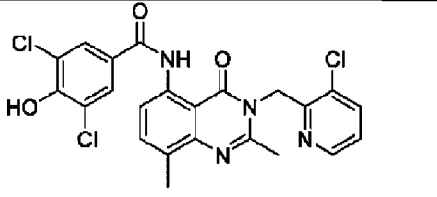
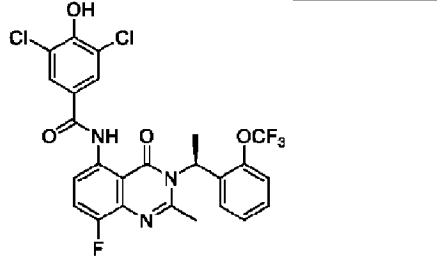
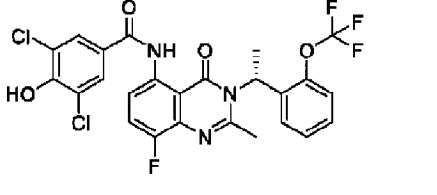
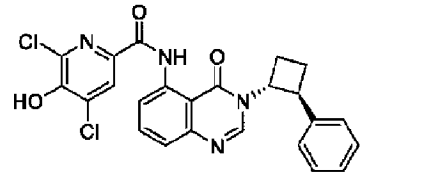
129		4,6-дихлор-N-{3-[(2-хлорпиридин-3-ил)метил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил}-5-гидроксипиридин-2-карбоксамид
130		3,5-дихлор-N-{3-[(3-фторпиридин-2-ил)метил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил}-4-гидроксибензамид
131		4,6-дихлор-5-гидрокси-N-(6-метил-4-оксо-3-[[2-(трифторметокси)фенил]метил]-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)пиридин-2-карбоксамид
132		3,5-дихлор-N-(8-фтор-4-оксо-3-[[2-(трифторметокси)фенил]метил]-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамид
133		4,6-дихлор-N-(8-фтор-4-оксо-3-[[2-(трифторметокси)фенил]метил]-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-5-гидроксипиридин-2-карбоксамид
134		4,6-дихлор-5-гидрокси-N-[2-({[2-(трифторметокси)фенил]метил}карбамоил)циклопентил]пиридин-2-карбоксамид
137		3,5-дихлор-N-{3-[(2-фторпиридин-3-ил)метил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил}-4-гидроксибензамид
138		4,6-дихлор-N-{3-[(2-фторпиридин-3-ил)метил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил}-5-гидроксипиридин-2-карбоксамид

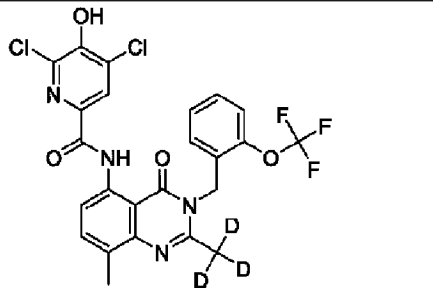
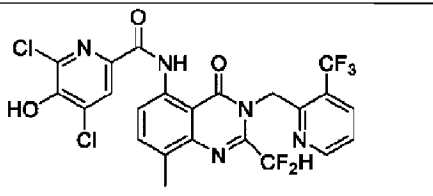
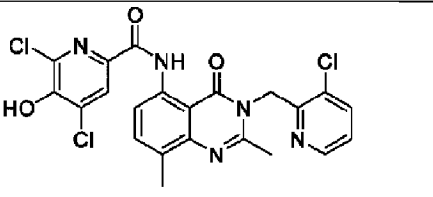
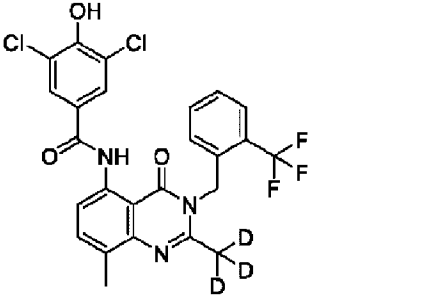
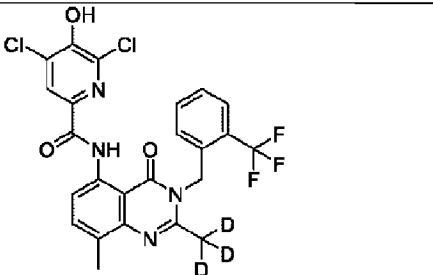
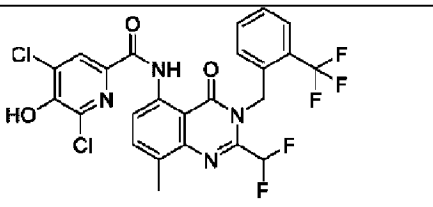
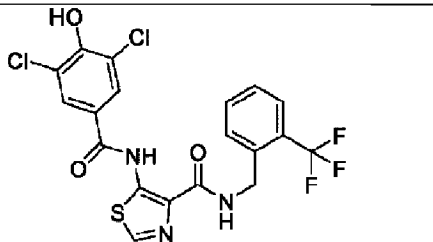
140		4,6-дихлор-N-(3-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-5-гидроксипиколинамид
141		4,6-дихлор-N-(2,8-диметил-4-оксо-3-(2-(трифторметокси)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-5-гидроксипиколинамид
142		3,5-дихлор-N-(2,8-диметил-4-оксо-3-((2-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамид
143		3,5-дихлор-N-(3-((3-хлорпиридин-2-ил)метил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамид
144		4,6-дихлор-5-гидрокси-N-((1S,2S)-2-((2-(трифторметокси)бензил)карбамоил)циклогексил)пиколинамид
145		4,6-дихлор-5-гидрокси-N-((1R,2R)-2-((2-(трифторметокси)бензил)карбамоил)циклогексил)пиколинамид
146		3,5-дихлор-N-(2,8-диметил-4-оксо-3-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамид

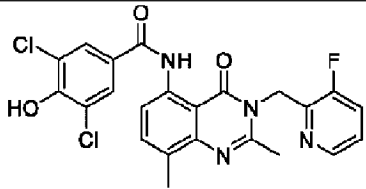
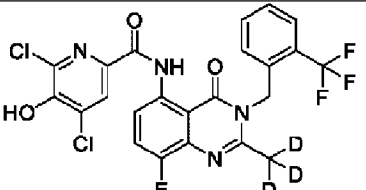
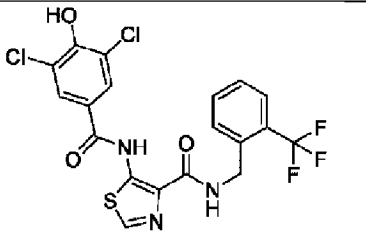
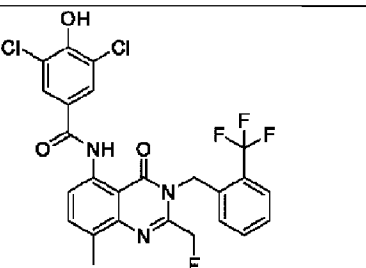
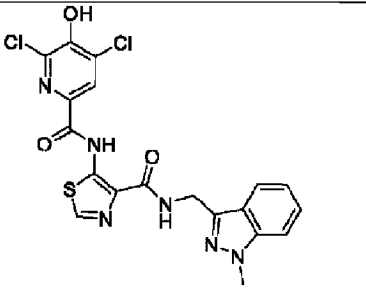
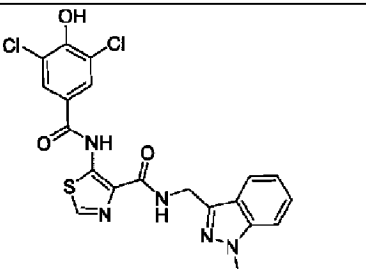
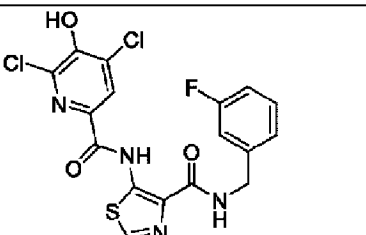
147		4,6-дихлор-N-(2,8-диметил-4-оксо-3-((2-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-5-гидроксипиколинамид
148		4,6-дихлор-N-(3-((3-хлорпиридин-2-ил)метил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-5-гидроксипиколинамид
149		3,5-дихлор-N-(2-(дифторметил)-8-метил-4-оксо-3-(2-(трифторметокси)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамид
150		4,6-дихлор-N-(8-фтор-2-метил-4-оксо-3-(2-(трифторметокси)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-5-гидроксипиколинамид
151		3,5-дихлор-N-(2,8-диметил-4-оксо-3-(2-(трифторметил)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамид
152		3,5-дихлор-N-(2-(фторметил)-8-метил-4-оксо-3-(2-(трифторметокси)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамид
153		4,6-дихлор-N-(2,8-диметил-4-оксо-3-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-5-гидроксипиколинамид

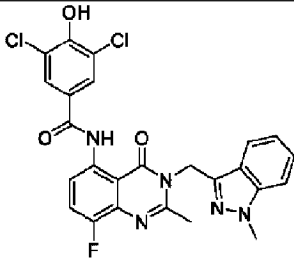
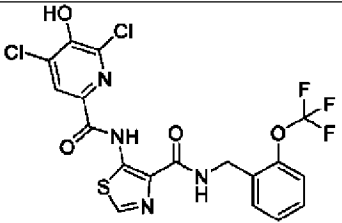
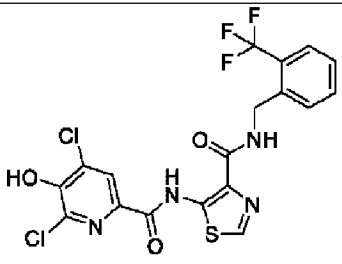
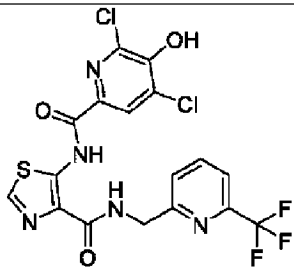
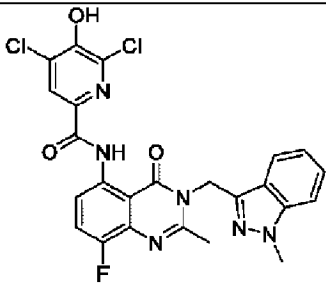
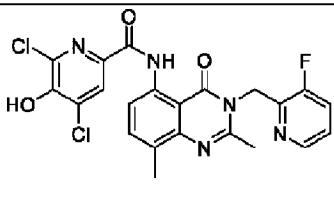
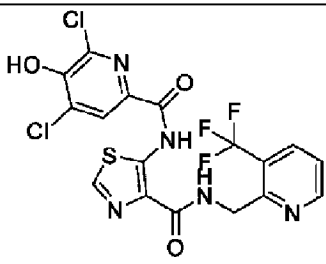
154		3,5-дихлор-N-(8-фтор-2-метил-4-оксо-3-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамид
155		4,6-дихлор-N-(8-фтор-2-метил-4-оксо-3-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-5-гидроксипиколинамид
156		3,5-дихлор-N-(8-хлор-2-метил-4-оксо-3-(2-(трифторметил)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамид
157		3,5-дихлор-N-(8-фтор-2-метил-4-оксо-3-(1-(2-(трифторметокси)фенил)этил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамид
158		3,5-дихлор-N-(8-фтор-2-метил-4-оксо-3-(2-(трифторметил)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамид
159		4,6-дихлор-N-(8-фтор-2-метил-4-оксо-3-(2-(трифторметил)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-5-гидроксипиколинамид
160		4,6-дихлор-N-(2-(дифторметил)-8-метил-4-оксо-3-(2-(трифторметокси)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-5-гидроксипиколинамид

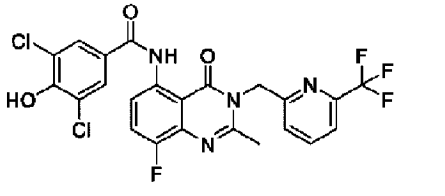
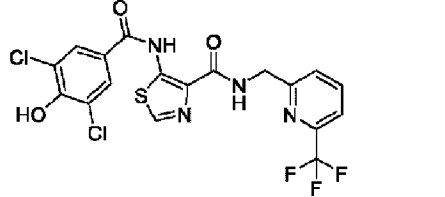
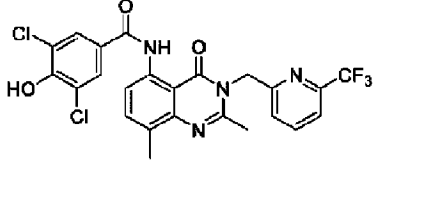
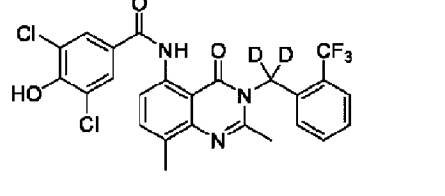
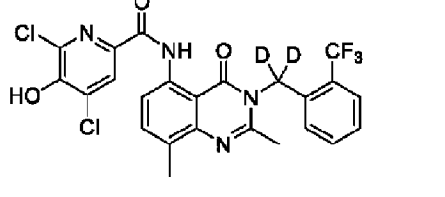
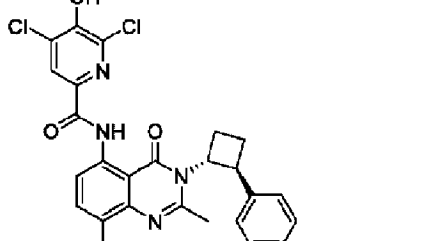
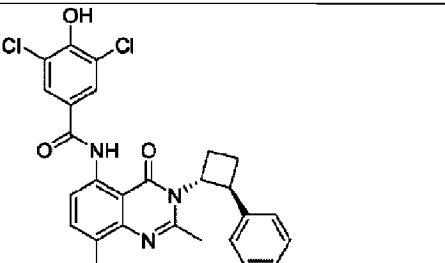
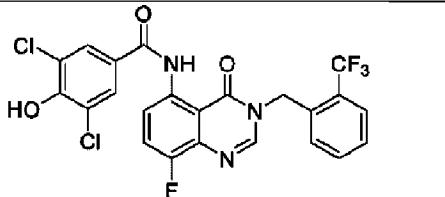
161		3,5-дихлор-N-(2,8-диметил-3-((1-метил-1H-индазол-3-ил)метил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамид
162		4,6-дихлор-N-(2,8-диметил-3-((1-метил-1H-индазол-3-ил)метил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-5-гидроксипиколинамид
163		4,6-дихлор-N-(2,8-диметил-4-оксо-3-(2-(трифторметил)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-5-гидроксипиколинамид
164		3,5-дихлор-N-(2-(дифторметил)-8-метил-4-оксо-3-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамид
165		4,6-дихлор-N-(8-хлор-2-метил-4-оксо-3-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-5-гидроксипиколинамид
166		3,5-дихлор-N-(8-хлор-2-метил-4-оксо-3-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамид
167		3,5-дихлор-N-(2-(дифторметил)-8-метил-4-оксо-3-(2-(трифторметил)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамид

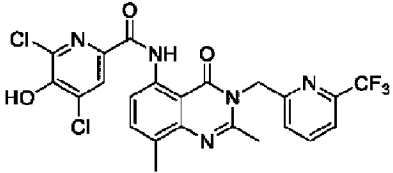
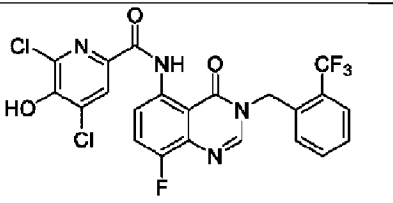
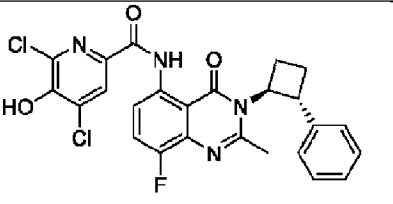
168		3,5-дихлор-N-(8-фтор-2-метил-4-оксо-3-(2-(трифторметокси)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамид
169		3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(8-метил-2-(метил-d3)-4-оксо-3-(2-(трифторметокси)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид
170		4,6-дихлор-N-(8-хлор-2-метил-4-оксо-3-(2-(трифторметил)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-5-гидроксипиколинамид
171		3,5-дихлор-N-(8-фтор-2-(метил-d3)-4-оксо-3-(2-(трифторметил)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамид
172		3,5-дихлор-N-(3-((3-хлорпиридин-2-ил)метил)-2,8-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамид
173		(S)-3,5-дихлор-N-(8-фтор-2-метил-4-оксо-3-(1-(2-(трифторметокси)фенил)этил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамид
174		(R)-3,5-дихлор-N-(8-фтор-2-метил-4-оксо-3-(1-(2-(трифторметокси)фенил)этил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамид
175		рас-4,6-дихлор-5-гидрокси-N-(4-оксо-3-((1R,2S)-2-фенилциклобутил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)пиколинамид

176		4,6-дихлор-5-гидрокси-N-(8-метил-2-(метил-d3)-4-оксо-3-(2-(трифторметокси)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)пиколинамид
177		4,6-дихлор-N-(2-(дифторметил)-8-метил-4-оксо-3-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-5-гидроксипиколинамид
178		4,6-дихлор-N-(3-((3-хлорпиридин-2-ил)метил)-2,8-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-5-гидроксипиколинамид
179		3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(8-метил-2-(метил-d3)-4-оксо-3-(2-(трифторметил)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамид
180		4,6-дихлор-5-гидрокси-N-(8-метил-2-(метил-d3)-4-оксо-3-(2-(трифторметил)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)пиколинамид
181		4,6-дихлор-N-(2-(дифторметил)-8-метил-4-оксо-3-(2-(трифторметил)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-5-гидроксипиколинамид
182		5-(3,5-дихлор-4-гидроксибензамидо)-N-(2-(трифторметил)бензил)тиазол-4-карбоксамид

183		3,5-дихлор-N-(3-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-2,8-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамид
184		4,6-дихлор-N-(8-фтор-2-(метил-d3)-4-оксо-3-(2-(трифторметил)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-5-гидроксипиколинамид
185		5-(3,5-дихлор-4-гидроксибензамидо)-N-(2-(трифторметил)бензил)тиазол-4-карбоксамид
186		3,5-дихлор-N-(2-(фторметил)-8-метил-4-оксо-3-(2-(трифторметил)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамид
187		5-(4,6-дихлор-5-гидроксипиколинамидо)-N-((1-метил-1H-индазол-3-ил)метил)тиазол-4-карбоксамид
188		5-(3,5-дихлор-4-гидроксибензамидо)-N-((1-метил-1H-индазол-3-ил)метил)тиазол-4-карбоксамид
189		5-(4,6-дихлор-5-гидроксипиколинамидо)-N-(3-фторбензил)тиазол-4-карбоксамид

190		3,5-дихлор-N-(8-фтор-2-метил-3-((1-метил-1H-индазол-3-ил)метил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамид
191		5-(4,6-дихлор-5-гидроксипиколинамидо)-N-(2-(трифторметокси)бензил)тиазол-4-карбоксамид
192		5-(4,6-дихлор-5-гидроксипиколинамидо)-N-(2-(трифторметил)бензил)тиазол-4-карбоксамид
193		5-(4,6-дихлор-5-гидроксипиколинамидо)-N-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)тиазол-4-карбоксамид
194		4,6-дихлор-N-(8-фтор-2-метил-3-((1-метил-1H-индазол-3-ил)метил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-5-гидроксипиколинамид
195		4,6-дихлор-N-(3-((3-фторпиридин-2-ил)метил)-2,8-диметил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-5-гидроксипиколинамид
196		5-(4,6-дихлор-5-гидроксипиколинамидо)-N-((3-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)тиазол-4-карбоксамид

197		3,5-дихлор-N-(8-фтор-2-метил-4-оксо-3-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамид
198		5-(3,5-дихлор-4-гидроксибензамидо)-N-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)тиазол-4-карбоксамид
199		3,5-дихлор-N-(2,8-диметил-4-оксо-3-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамид
200		3,5-дихлор-N-(2,8-диметил-4-оксо-3-((2-(трифторметил)фенил)метил-d2)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамид
201		4,6-дихлор-N-(2,8-диметил-4-оксо-3-{{2-(трифторметил)фенил}}(2H2)метил}-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-5-гидроксипиридин-2-карбоксамид
202		4,6-дихлор-N-(2,8-диметил-4-оксо-3-((1R,2S)-2-фенилциклобутил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-5-гидроксипиридин-2-карбоксамид
203		3,5-дихлор-N-(2,8-диметил-4-оксо-3-((1R,2S)-2-фенилциклобутил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамид
204		3,5-дихлор-N-(8-фтор-4-оксо-3-(2-(трифторметил)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамид

205		4,6-дихлор-N-(2,8-диметил-4-оксо-3-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-5-гидроксипиколинамид
206		4,6-дихлор-N-(8-фтор-4-оксо-3-(2-(трифторметил)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-5-гидроксипиколинамид
207		4,6-дихлор-N-(8-фтор-2-метил-4-оксо-3-((1S,2R)-2-фенилциклобутил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-5-гидроксипиколинамид

Дополнительные формы соединений, раскрытых в настоящем документе

Изомеры/стереоизомеры

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, существуют в виде геометрических изомеров. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, имеют одну или более двойных связей. Соединения, представленные в настоящем описании, включают все цис-, транс-, син-, анти-, противо- (*entgegen* (*E*)), и вместе- (*zusammen* (*Z*)) изомеры, а также их соответствующие смеси. В некоторых случаях описанные в настоящем документе соединения могут иметь один или более хиральных центров, и каждый центр существует в конфигурации *R* или конфигурации *S*. Соединения, описанные в настоящем документе, включают все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. В дополнительных вариантах осуществления соединений и способов, представленных в настоящем описании, смеси энантиомеров и/или диастереомеров, полученных из одной препаративной стадии, комбинации или взаимопревращения могут быть использованы для приложений, описанных в данном изобретении. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, получены в виде их отдельных стереоизомеров взаимодействием рацемической смеси соединения с оптически активным разделяющим агентом с образованием пары диастереоизомерных соединений, разделением диастереомеров и выделением оптически чистых энантиомеров. В некоторых вариантах осуществления диссоциирующие комплексы являются предпочтительными. В некоторых вариантах осуществления диастереомеры имеют различные физические свойства (например, температуры плавления, кипения, растворимость, реактивность, и т.д.) и разделены, воспользовавшись такими различиями. В некоторых вариантах осуществления диастереомеры разделены хиральной хроматографией или предпочтительно посредством способов разделения/разрешения на основе различий в растворимости. В некоторых

вариантах осуществления оптически чистый энантиомер затем извлекают вместе с разделяющим агентом любым практическим способом, который не приводит к рацемизации.

Меченые соединения

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, существуют в их меченных изотопами формах. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают способы лечения заболеваний введением таких меченных изотопами соединений. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в настоящем описании, включают способы лечения заболеваний введением таких меченных изотопами соединений в виде фармацевтических композиций. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в настоящем описании, включают меченные изотопами соединения, которые идентичны тем, которые приведены в настоящем изобретении, но за исключением того, что один или более атомов заменены атомами, имеющими атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения, раскрытые в настоящем описании, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl , соответственно. Соединения, описанные в настоящем документе, и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или стереоизомеры, которые содержат вышеупомянутые изотопы и/или другие изотопы других атомов, входят в объем настоящего изобретения. Некоторые меченные изотопами соединения, например, такие, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , могут быть использованы в анализах распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Тритированные, т.е. ^3H , и углерод-14, т.е. ^{14}C , изотопы являются особенно предпочтительными вследствие простоты их получения и обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е. ^2H , приводит к некоторым терапевтическим преимуществам в результате более высокой метаболической стабильности, например, увеличению *in vivo* периода полураспада или снижению требований дозировки.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, помечены другим способом, включая, но не ограничиваясь ими, использование хромофоров или флуоресцентных групп, биолюминесцентные маркеры или хемилуминесцентные маркеры.

В некоторых вариантах осуществления меченые соединения, описанные в настоящем документе, используются для измерения связывания *in vitro* и *in vivo* немеченых ингибиторов HSD17B13.

Фармацевтически приемлемые соли

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, существуют в виде их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в настоящем изобретении, включают

способы лечения заболеваний путем введения таких фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в настоящем изобретении, включают способы лечения заболеваний путем введения таких фармацевтически приемлемых солей в виде фармацевтических композиций.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, обладают кислотными или основными группами и, следовательно, взаимодействуют с любым из ряда неорганических или органических оснований и неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления соли получают *in situ* во время конечного выделения и очистки соединений, раскрытых в настоящем изобретении, или их сольватов, или стереоизомеров, или путем отдельного взаимодействия очищенного соединения в его свободной форме с подходящей кислотой или основанием и выделением таким образом образованной соли.

Примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли, полученные взаимодействием соединений, описанных в настоящем изобретении, с неорганической, органической кислотой или неорганическим основанием, причем такие соли включают ацетат, акрилат, адипат, альгинат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бисульфит, бромид, бутират, бутин-1,4-диоат, камфорат, камфорсульфонат, капроат, каприлат, хлорбензоат, хлорид, цитрат, циклопентанпропионат, деканоат, диглюконат, дигидрогенфосфат, динитробензоат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептаноат, глицерофосфат, гликолат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гексин-1,6-диоат, гидроксibenзоат, γ -гидроксibuтират, гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, 2-гидроксиэтансульфонат, иодид, изобутират, лактат, малеат, малонат, метансульфонат, манделатметафосфат, метансульфонат, метоксибензоат, метилбензоат, моногидрогенфосфат, 1-нафталенсульфонат, 2-нафталенсульфонат, никотинат, нитрат, пальмоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, пиросульфат, пирофосфат, пропионат, фталат, фенилацетат, фенилбутират, пропансульфонат, салицилат, сукцинат, сульфат, сульфит, сукцинат, суберат, себацат, сульфонат, тартрат, тиоцианат, тозилатундеканат и ксилосулфонат.

Кроме того, соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены в виде фармацевтически приемлемых солей, образованных взаимодействием соединения в форме свободного основания с фармацевтически приемлемой неорганической или органической кислотой, включая, но не ограничиваясь ими, неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, метафосфорная кислота и тому подобное; и органические кислоты, такие как уксусная кислота, пропионовая кислота, капроновая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, *p*-толуолсульфоновая кислота, винная кислота, трифторуксусная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-

гидроксibenzoил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, арилсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-метилбицикло-[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 4,4'-метиленебис-(3-гидрокси-2-ен-1-карбоновая кислота), 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, третичная бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота и муконовая кислота. В некоторых вариантах осуществления другие кислоты, такие как щавелевая, хотя сами по себе не являются фармацевтически приемлемыми, используются в получении солей, подходящих в качестве промежуточных соединений при получении соединений, раскрытых в настоящем документе, их сольватов или стереоизомеров и их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей.

В некоторых вариантах осуществления те соединения, описанные в настоящем документе, которые содержат свободную кислотную группу, взаимодействуют с подходящим основанием, таким как гидроксид, карбонат, бикарбонат, сульфат, фармацевтически приемлемый катион металла, с аммиаком или с фармацевтически приемлемым органическим первичным, вторичным, третичным или четвертичным амином. Типичные соли включают соли щелочных металлов или соли щелочноземельных металлов, таких как литий, натрий, калий, кальций и магний, и соли алюминия и тому подобное. Иллюстративные примеры оснований включают гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид холина, карбонат натрия, $N^+(C_{1-4} \text{ алкил})_4$, и тому подобные.

Репрезентативные органические амины, подходящие для образования основно-аддитивных солей, включают этиламин, диэтиламин, этилендиамин, этаноламин, диэтанолламин, пиперазин и тому подобные. Следует понимать, что соединения, описанные в настоящем документе, также включают кватернизацию любых основных азотсодержащих групп, которые они содержат. В некоторых вариантах осуществления такой кватернизацией получают водо- или маслорастворимые или диспергируемые продукты.

Сольваты

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, существуют в виде сольватов. Настоящее изобретение относится к способам лечения заболеваний введением таких сольватов. Настоящее изобретение также относится к способам лечения заболеваний введением таких сольватов в виде фармацевтических композиций.

Сольваты содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя и, в некоторых вариантах осуществления, образуются в процессе кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и тому подобное. Гидраты образуются, когда растворителем является вода, или алкоголяты образуются, когда растворителем является спирт. Сольваты соединений,

описанных в настоящем изобретении, могут быть получены или образованы в ходе процессов, описанных в настоящем документе. Только в качестве примера, гидраты соединений, описанных в настоящем документе, могут быть легко получены перекристаллизацией из водного/органического растворителя смеси, с использованием органических растворителей, включая, но не ограничиваясь ими, диоксан, тетрагидрофуран или метанол. Кроме того, представленные в настоящем описании соединения могут существовать в несольватированных, а также в сольватированных формах. В целом, сольватированные формы считаются эквивалентными несольватированным формам для целей соединений и способов, представленных в настоящем описании.

Таутомеры

В некоторых случаях соединения существуют в виде таутомеров. Соединения, описанные в настоящем документе, включают все возможные таутомеры в рамках формул, описанных в настоящем документе. Таутомеры представляют собой соединения, которые являются взаимопревращаемыми посредством миграции атома водорода, сопровождаемого "взаимным перебросом" (switch) одинарной связи и прилегающей двойной связи. В системах связей, где возможна таутомеризация, будет существовать химическое равновесие таутомеров. Рассматриваются все таутомерные формы соединений, раскрытых в настоящем документе раскрытых в настоящем документе. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, в том числе от температуры, растворителя и значения pH.

Способ лечения

В настоящем документе представлены способы ингибирования экспрессии или активности HSD17B13, которые могут быть полезны для лечения, предотвращения или облегчения заболевания, связанного с HSD17B13, у субъекта, нуждающегося в этом, такого как НАЖБП или НАСГ, путем введения соединения, нацеленного на HSD17B13, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера.

В настоящем документе представлены способы ингибирования экспрессии или активности HSD17B13 в клетке, включающие приведение клетки в контакт с раскрытым ингибитором HSD17B13 или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или стереоизомером, тем самым ингибируя экспрессию или активность HSD17B13 в клетке. В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой гепатоцит. В некоторых вариантах осуществления клетка находится в печени. В некоторых вариантах осуществления клетка находится в печени субъекта, который имеет заболевание, расстройство, состояние, симптом или физиологический маркер, связанные с заболеванием печени, метаболическим заболеванием или сердечно-сосудистым заболеванием или нарушением, или существует риск его возникновения. В некоторых вариантах осуществления клетки представляют собой адипоциты или моноциты субъекта, который имеет заболевание или существует риск его возникновения. В некоторых вариантах осуществления клетки представляют собой лимфоциты субъекта, который

имеет заболевание или существует риск его возникновения. В некоторых вариантах осуществления заболевание печени, метаболическое заболевание или сердечно-сосудистое заболевание или расстройство представляет собой метаболический синдром, жировую болезнь печени, хроническое заболевание печени, цирроз печени, стеатоз печени, стеатогепатит, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), алкогольную болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), фульминантную болезнь Вильсона, быстро фиброзирующий вирусный гепатит С и декомпенсированная гипертензия воротной вены. В некоторых вариантах осуществления заболевание печени, метаболическое заболевание или сердечно-сосудистое заболевание или расстройство представляет собой НАСГ. В некоторых вариантах осуществления заболевание печени, метаболическое заболевание или сердечно-сосудистое заболевание или расстройство представляет собой холестатическое заболевание печени.

В некоторых вариантах осуществления заболевание печени представляет собой первичный билиарный цирроз или первичный склерозирующий холангит.

В настоящем документе представлены способы лечения, предотвращения, отсрочки начала, замедления прогрессирования или облегчения одного или нескольких заболеваний, расстройств, состояний, симптомов или физиологических маркеров, связанных с HSD17B13, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера. В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, идентифицирован как имеющий заболевание, расстройство, состояние, симптом или физиологический маркер, или подверженный риску его возникновения. В некоторых вариантах осуществления заболевание печени, метаболическое заболевание или сердечно-сосудистое заболевание или расстройство представляет собой метаболический синдром, заболевание печени, жировую болезнь печени, хроническое заболевание печени, цирроз печени, стеатоз печени, стеатогепатит, алкогольную болезнь печени, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). В некоторых вариантах осуществления заболевание печени, метаболическое заболевание или сердечно-сосудистое заболевание или расстройство представляет собой НАСГ.

В настоящем документе представлены способы снижения, улучшения или регулирования стеатоза печени, фиброза печени, синтеза триглицеридов, уровней липидов, липидов печени, уровней АЛТ, показателя активности НАЖБП (NAS), уровней холестерина или уровней триглицеридов или их комбинации у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера. В некоторых вариантах осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер предназначены для применения для уменьшения, улучшения или регулирования стеатоза печени у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления соединение, раскрытое в настоящем

документе, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер предназначены для применения для уменьшения, улучшения или регулирования фиброза печени у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер предназначены для применения для уменьшения, улучшения или регулирования синтеза триглицеридов у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер предназначены для применения для уменьшения, улучшения или регулирования уровней липидов у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер предназначены для применения для уменьшения, улучшения или регулирования липидов печени у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер предназначены для применения для уменьшения, улучшения или регулирования уровней АЛТ у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер предназначены для применения для уменьшения, улучшения или регулирования показателя активности НАЖБП у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер предназначены для применения для уменьшения, улучшения или регулирования уровней холестерина у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер предназначены для применения для уменьшения, улучшения или регулирования уровней триглицеридов у индивидуума. В некоторых вариантах осуществления субъект идентифицирован как имеющий заболевание, расстройство, состояние, симптом или физиологический маркер, связанные с заболеванием печени, метаболическим заболеванием или сердечно-сосудистым заболеванием или расстройством, или подверженный риску возникновения. В некоторых вариантах осуществления заболевание печени, метаболическое заболевание или сердечно-сосудистое заболевание или расстройство представляет собой метаболический синдром, заболевание печени, жировую болезнь печени, хроническое заболевание печени, цирроз печени, стеатоз печени, стеатогепатит, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). В некоторых вариантах осуществления заболевание печени, метаболическое заболевание или сердечно-сосудистое заболевание или расстройство представляет собой НАСГ.

В настоящем документе представлены способы лечения, предотвращения или отсрочки начала лекарственного поражения печени (ЛПП) у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления поражение печени представляет собой стеатогепатит. В настоящем документе также предусмотрены способы лечения,

предотвращения или отсрочки начала лекарственно-индуцированного стеатогепатита (DISH) у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, получает химиотерапию для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, получает лечение сердечно-сосудистого заболевания. В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, получает лечение психического заболевания/состояния. В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, получает лечение боли. В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, получает лечение артрита. В некоторых вариантах осуществления химиотерапия представляет собой тамоксифен, торемифен, иринотекан, метотрексат, фторурацил (5-ФУ) или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, получает амиодарон, пергексиллин, пропранолол или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, получает amitриптилин, клозапин или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, получает метотрексат, пирпрофен или любые их комбинации.

Дозирование

В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащие соединение(соединения), описанные в настоящем документе, вводят для профилактического и/или терапевтического лечения. В некоторых терапевтических применениях композиции вводят пациенту, уже страдающему от заболевания или состояния, в количестве, достаточном для излечения или, по меньшей мере, частичного купирования по меньшей мере одного из симптомов заболевания или состояния. Количества, эффективные для такого применения, зависят от тяжести и течения заболевания или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента, массы тела и реакции на лекарственные средства, а также решения лечащего врача. Терапевтически эффективные количества необязательно определяют способами, включая, но не ограничиваясь ими, повышение дозы и/или клиническое исследование диапазона доз.

При профилактическом применении композиции, содержащие описанные в настоящем документе соединения, вводят пациенту, склонному к определенному заболеванию, расстройству или состоянию или подверженному риску такого заболевания. Такое количество определяется как "профилактически эффективное количество или доза". При таком использовании точное количество также зависит от состояния здоровья пациента, его массы, и тому подобные. При использовании у пациентов эффективные количества для данного применения будут зависеть от тяжести и течения заболевания, расстройства или состояния, предыдущей терапии, состояния здоровья пациента и его реакции на препараты, а также от суждения лечащего врача. В одном аспекте профилактическое лечение включает введение млекопитающему, у которого ранее наблюдался по меньшей мере один симптом или фактор риска заболевания, подлежащего лечению, и которое в настоящее время находится в ремиссии, фармацевтической

композиции, включающей соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, для предотвращения возвращения симптомов заболевания или состояния. В одном аспекте, профилактическое лечение включает введение млекопитающему, имеющему полиморфизм пататин-подобный домена, содержащего 3 фосфолипазу (PNPLA3), фармацевтической композиции, включающей соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, для предотвращения повреждения печени. Вариант белка 148 изолейцин-метионин (I148M) пататин-подобного домена, содержащего 3 фосфолипазу (PNPLA3), белок экспрессируется в печени и участвует в метаболизме липидов, недавно был идентифицирован как основной детерминант содержания жира в печени. Несколько исследований подтвердили, что вариант I148M предрасполагает к полному спектру повреждений печени, связанных с жировой печенью: от простого стеатоза до стеатогепатита и прогрессирующего фиброза. Более того, вариант I148M является основным фактором, определяющим прогрессирование стеатогепатита, связанного с алкоголем, до цирроза, а также влияет на фиброгенез и соответствующие клинические исходы при хроническом гепатите, вызванном вирусом гепатита С, и, возможно, хроническом гепатите, вызванном вирусом гепатита В, наследственном гемохроматозе и первичном склерозирующем холангите. В некоторых вариантах осуществления Полиморфизм PNPLA3 используется для прогнозирования прогрессирования заболеваний печени.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, когда состояние пациента не улучшается, по усмотрению врача соединения вводятся хронически, то есть в течение длительного периода времени, в том числе в течение всей жизни пациента, для облегчения или иного контроля или ограничения симптомов заболевания или состояния пациента.

В некоторых вариантах, когда состояние пациента улучшается, доза вводимого препарата временно снижается или временно приостанавливается на определенный период времени (т.е. "лекарственные каникулы"). В конкретных вариантах осуществления продолжительность лекарственных каникул составляет от 2 дней до 1 года, включая только в качестве примера 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 10 дней, 12 дней, 15 дней, 20 дней, 28 дней или более 28 дней. Снижение дозы во время лекарственных каникул осуществляется, например, только на 10-100%, в том числе только для примера 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% и 100%.

После улучшения состояния пациента при необходимости назначается поддерживающая доза. Впоследствии, в конкретных вариантах осуществления, доза или частота введения, или и то, и другое, снижаются в зависимости от симптомов до уровня, при котором сохраняется улучшение заболевания, расстройства или состояния. Однако в некоторых вариантах осуществления пациенту требуется прерывистое или ежедневное лечение на долгосрочной основе при любом рецидиве симптомов.

Количество данного средства, соответствующее такому количеству, варьируется в

зависимости от таких факторов, как конкретное соединение, состояние заболевания и его тяжесть, личность (например, вес, пол) субъекта или хозяина, нуждающегося в лечении, но, тем не менее, определяется в зависимости от конкретных обстоятельств дела, включая, например, конкретное вводимое средство, способ введения, состояние, подлежащее лечению, и субъект или хозяин, подлежащий лечению.

В целом, однако, дозы, используемые для лечения взрослого человека, обычно находятся в диапазоне 0,01 мг-5000 мг в день. В одном аспекте дозы, применяемые для лечения взрослого человека, составляют от примерно 1 мг до примерно 1000 мг в день. В одном варианте осуществления желаемая доза удобно представлена в виде разовой дозы или в виде разделенных доз, вводимых одновременно или с соответствующими интервалами, например, в виде двух, трех, четырех или более поддоз в день.

В одном варианте осуществления суточные дозы, подходящие для соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, составляют от примерно 0,01 до примерно 50 мг/кг на массу тела. В некоторых вариантах осуществления суточная доза или количество активного вещества в лекарственной форме составляет ниже или выше, чем диапазоны, указанные в настоящем документе, в зависимости от ряда переменных в отношении индивидуального режима лечения. В различных вариантах осуществления суточная и стандартная дозы изменяются в зависимости от ряда переменных, включая, но не ограничиваясь ими, активность используемого соединения, заболевание или состояние, подлежащее лечению, способ введения, требования отдельного субъекта, тяжесть заболевания или состояния, подлежащего лечению, и заключение лечащего врача.

Токсичность и терапевтическую эффективность таких терапевтических режимов определяют стандартными фармацевтическими процедурами на культурах клеток или экспериментальных животных, включая, но не ограничиваясь этим, определение LD_{10} и ED_{90} . Соотношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами является терапевтическим индексом и выражается как отношение между LD_{50} и ED_{50} . В некоторых вариантах осуществления данные, полученные из анализов клеточных культур и исследований на животных, используются для определения терапевтически эффективного диапазона суточной дозы и/или терапевтически эффективного количества стандартной дозы для применения у млекопитающих, включая человека. В некоторых вариантах осуществления количество суточной дозы соединений, описанных в настоящем документе, находится в диапазоне циркулирующих концентраций, которые включают ED_{50} с минимальной токсичностью. В некоторых вариантах осуществления диапазон дневной дозы и/или количество стандартной дозы варьируется в пределах этого диапазона в зависимости от используемой лекарственной формы и используемого пути введения.

В любом из вышеупомянутых аспектов представлены дополнительные варианты осуществления, в которых эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли: (a) системно вводится млекопитающему; и/или (b) вводится млекопитающему перорально; и/или (c)

внутривенно вводится млекопитающему; и/или (d) вводится млекопитающему путем инъекции; и/или (e) местно вводится млекопитающему; и/или (f) вводится млекопитающему несистемно или местно.

В любом из вышеупомянутых аспектов представлены дополнительные варианты осуществления, включающие однократное введение эффективного количества соединения, включая дополнительные варианты осуществления, в которых (i) соединение вводится один раз в день; или (ii) соединение вводится млекопитающему несколько раз в течение одного дня.

В любом из вышеупомянутых аспектов представлены дополнительные варианты осуществления, включающие многократное введение эффективного количества соединения, включая дополнительные варианты осуществления, в которых (i) соединение вводят непрерывно или периодически: как в виде однократной дозы; (ii) время между многократными введениями составляет каждые 6 часов; (iii) соединение вводят млекопитающему каждые 8 часов; (iv) соединение вводят субъекту каждые 12 часов; (v) соединение вводят субъекту каждые 24 часа. В дополнительных или альтернативных вариантах осуществления способ включает лекарственные каникулы, при которых введение соединения временно приостанавливается или доза вводимого соединения временно снижается; по окончании лекарственных каникул возобновляют дозирование соединения. В одном варианте осуществления продолжительность лекарственных каникул составляет от 2 дней до 1 года.

Способы введения

Подходящие способы введения включают, но не ограничиваются ими, пероральное, внутривенное, ректальное, аэрозольное, парентеральное, глазное, легочное, трансмукозальное, трансдермальное, вагинальное, ушное, назальное и местное введение. Кроме того, только в качестве примера, парентеральная доставка включает внутримышечную, подкожную, внутривенную, интрамедуллярную инъекции, а также интратекальную, прямую внутрижелудочковую, внутрибрюшинную, внутрилимфатическую и интраназальную инъекции.

В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, вводят скорее местно, чем системно, например, путем инъекции соединения непосредственно в орган, часто в виде депо-препарата или состава с замедленным высвобождением. В конкретных вариантах осуществления препараты длительного действия вводят путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или внутримышечной инъекции. Кроме того, в других вариантах осуществления лекарство доставляется в системе направленной доставки лекарственного средства, например, в липосоме, покрытой органоспецифическим антителом. В таких вариантах осуществления липосомы нацелены на орган и избирательно поглощаются им. В других вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем документе, представлено в форме препарата с быстрым высвобождением, в форме препарата с пролонгированным высвобождением или в форме препарата с промежуточным высвобождением. В других

вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем документе, вводят местно.

Фармацевтические композиции/Лекарственные формы

Соединения, описанные в настоящем документе, вводят субъекту, нуждающемуся в этом, отдельно или в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, эксципиентами или разбавителями, в фармацевтической композиции, в соответствии со стандартной фармацевтической практикой. В одном варианте осуществления соединения настоящего изобретения могут вводиться животным. Соединения можно вводить перорально или парентерально, включая внутривенный, внутримышечный, внутрибрюшинный, подкожный, ректальный и местный способы введения.

В другом аспекте в настоящем документе представлены фармацевтические композиции, включающие соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или стереоизомер, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент. Фармацевтические композиции состоят из обычного способом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых эксципиентов, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, которые могут быть использованы фармацевтически. Правильный состав зависит от выбранного пути введения. Краткое описание фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, может быть найдено, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), которые включены в настоящее описание посредством ссылки для такого раскрытия.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый эксципиент выбран из носителей, связующих веществ, наполнителей, суспендирующих веществ, ароматизаторов, подслащивающих веществ, веществ для улучшения распадаемости таблеток, диспергирующих веществ, поверхностно-активных веществ, смазочных материалов, красителей, разбавителей, солюбилизаторов, увлажняющих веществ, пластификаторов, стабилизаторов, усилителей проникновения, смачивающих веществ, противопеняющих средств, антиоксидантов, консервантов и любых их комбинаций.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, вводятся субъекту соответствующими способами введения, включая, но не ограничиваясь ими, пероральный, парентеральный (например, внутривенный, подкожный, внутримышечный), интраназальный, буккальный, топический, ректальный или трансдермальный способы введения. Лекарственные формы, описанные в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, водные жидкие дисперсии, жидкости, гели, сиропы, эликсиры, взвеси, суспензии, самоэмульгирующиеся дисперсии, твердые растворы, липосомальные дисперсии, аэрозоли, твердые пероральные лекарственные формы, порошки, лекарственные формы с немедленным высвобождением, лекарственные формы с

контролируемым высвобождением, быстрорасплавляющиеся лекарственные формы, таблетки, капсулы, пилюли, порошки, драже, шипучие составы, лиофилизированные составы, лекарственные формы с замедленным высвобождением, лекарственные формы с пролонгированным высвобождением, лекарственные формы с пульсирующим высвобождением, состав в виде множества частиц и смешанные лекарственные формы с немедленным и контролируемым высвобождением.

Фармацевтические композиции, включающие соединения, описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или стереоизомеры, получают обычным способом, например, только в качестве примера, посредством обычного смешивания, растворения, гранулирования, дражирования, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсулирования, включения или прессования.

Фармацевтические композиции для перорального применения получают путем смешивания одного или более твердого эксципиента с одним или более соединениями, описанными в настоящем документе, необязательно измельчения полученной смеси и обработки смеси гранул, после добавления подходящих вспомогательных веществ, при необходимости, для получения таблеток или ядер драже. Подходящие эксципиенты включают, например, такие наполнители, как сахара, в том числе, лактоза, сахароза, маннит или сорбит; целлюлозные препараты, такие как, например, кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, камедь трагаканта, метилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия; или другие, такие как: поливинилпирролидон (ПВП или повидон) или фосфат кальция. При желании, добавляют вещества для улучшения распадаемости таблеток, такие как сшитая кроскармеллоза натрия, поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия. В некоторых вариантах осуществления красители или пигменты добавляют к покрытиям таблеток или драже для идентификации или характеристики различных комбинаций доз активных соединений.

Фармацевтические композиции, которые вводят перорально, включают твердые (push-fit) капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие, запечатанные капсулы, полученные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Твердые капсулы содержат активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующие вещества, такие как крахмалы, и/или смазывающие вещества, такие как тальк или стеарат магния, и, необязательно, стабилизаторы. В мягких капсулах активные соединения растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. В некоторых вариантах осуществления добавлены стабилизаторы.

Фармацевтические композиции для парентерального применения изготавливают в виде инфузий или инъекций. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, подходящая для инъекции или инфузии, включает стерильные водные растворы или дисперсии, или стерильные порошки, содержащие соединение, описанное в

настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или стереоизомер. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит жидкий носитель. В некоторых вариантах осуществления жидкий носитель представляет собой растворитель или жидкую дисперсионную среду, включающую, например, воду, физиологический раствор, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль, жидкие полиэтиленгликоли и тому подобные), растительные масла, нетоксичные глицероловые эфиры и любые их комбинации. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции дополнительно содержат консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Комбинированное лечение

В настоящем документе раскрыт способ лечения заболевания печени, метаболического заболевания или сердечно-сосудистого заболевания с использованием соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера в сочетании с дополнительным терапевтическим средством.

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство используется для лечения диабета или связанных с диабетом расстройств или состояний.

В некоторых случаях дополнительное терапевтическое средство включает статин, инсулин-сенситизирующий препарат, стимулятор секреции инсулина, ингибитор альфа-глюкозидазы, агонист GLP, агонист GIP, бета-агонист THR, ингибитор PDE, ингибитор DPP-4 (такой как ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, анаглиптин, тенелиглиптин, алоглиптин, гемиглиптин или дутоглиптин), катехоламины (такие как эпинефрин, норэпинефрин или дофамин), агонисты гамма-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR) (например, тиазолидиндион (TZD) [такой как пиоглитазон, розиглитазон, ривоглитазон или троглитазон], алеглитазар, фарглитазар, мураглитазар или тесаглитазар), агонисты альфа-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR), агонисты дельта-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR), агонист фарнезоидного X-рецептора (FXR) (например, обетихоловая кислота) или их комбинацию. В некоторых случаях статин представляет собой ингибитор HMG-CoA редуктазы. В других случаях дополнительные терапевтические средства включают рыбий жир, фибраты, витамины, такие как ниацин, ретиноевая кислота (например, 9-цис-ретиноевая кислота), никотинамидрибонуклеозид или его аналоги или их комбинации. В других случаях дополнительные терапевтические средства включают ингибиторы ACC, миметики FGF19 и FGF21, антагонисты CCR2/CCR5 или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой вивитрол.

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой статин, такой как ингибитор HMG-CoA-редуктазы, рыбий жир, фибрат, ниацин или их комбинацию. В других случаях дополнительным терапевтическим

средством является лекарство от дислипидемии, которое предотвращает всасывание липидов, такое как орлистат.

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой витамин, такой как ретиноевая кислота или токоферилацетат, для лечения диабета и связанного с диабетом расстройства или состояния, такого как снижение повышенной массы тела и/или снижение повышенного уровня глюкозы в крови при приеме пищи.

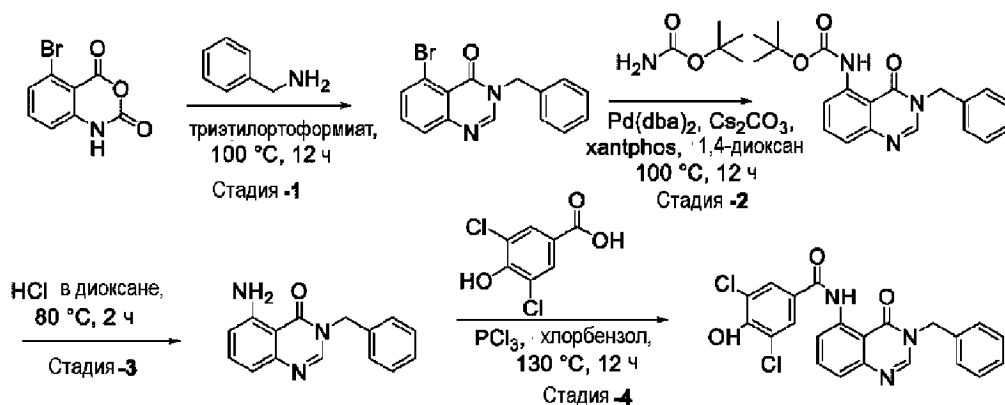
В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой глюкозоснижающее средство. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой средство против ожирения. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство выбрано из агониста рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPAR) (гамма, двойного или пан), ингибитора дипептидилпептидазы (IV), аналога глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-I), инсулина или аналога инсулина, стимулятора секреции инсулина, ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2), глюкофага, человеческого аналога амилина, бигуанида, ингибитора альфа-глюкозидазы, меглитинида, тиазолидиндиона и сульфонилмочевины. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой метформин, ситаглиптин, саксаглиптин, репаглинид, натеглинид, эксенатид, лираглутид, инсулин лизпро, инсулин аспарт, инсулин гларгин, инсулин детемир, инсулин изофан и глюкагоноподобный пептид 1 или любая их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой гиполипидемическое средство.

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой антиоксидант, кортикостероид, такой как будесонид, препарат, подавляющий активность фактора некроза опухолей (ФНО) или их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство вводят одновременно с соединением, описанным в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство и соединение, раскрытое в настоящем документе, вводят последовательно. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство вводят менее часто, чем соединение, раскрытое в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство вводят более часто, чем соединение, раскрытое в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство вводят перед введением соединения, раскрытого в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство вводят после введения соединения, раскрытого в настоящем документе.

Примеры

Пример 1: Синтез N-(3-бензил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-3,5-дихлор-4-гидроксibenзамида



Стадия 1: Синтез 3-бензил-5-бромхиназолин-4(3H)-она

К суспензии 5-бром-2,4-дигидро-1H-3,1-бензоксазин-2,4-диона (5,00 г, 20,7 ммоль) в триметилортоформате (12,0 мл) добавляли бензиламин (2,66 г, 24,8 ммоль) при температуре окружающей среды и затем нагревали до 100°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакцию смесь выливали в ледяную холодную воду (70 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×250 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (70 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с использованием 20% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением 3-бензил-5-бромхиназолин-4(3H)-она (4,50 г, 69%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS (ES) m/z расщ. для $C_{15}H_{11}BrN_2O$, 314,01; найдено, 315,0 (M+H).

Стадия 2: Синтез *трет*-бутил (3-бензил-4-оксо-3,4-дигидрохинозаолин-5-ил)карбамата

К перемешиваемому раствору 3-бензил-5-бром-3,4-дигидрохинозаолин-4-она (4,70 г, 14,9 ммоль) в 1,4-диоксане (30,0 мл) добавляли *трет*-бутил карбамат (2,62 г, 22,4 ммоль) и карбонат цезия (9,72 г, 29,8 ммоль), смесь дегазировали в атмосфере азота в течение 10 минут. К этому добавляли Xantphos (1,73 г, 2,98 ммоль), Pd(dba)₂ (858 мг, 1,49 ммоль) и затем нагревали до 100°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (50 мл). Фильтрат промывали насыщенным солевым раствором (70 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением *трет*-бутил (3-бензил-4-оксо-3,4-дигидрохинозаолин-5-ил)карбамата (5,00 г, 95,41%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (ES) m/z расщ. для $C_{20}H_{21}N_3O_3$, 351,16; найдено, 352,2 (M+H).

Стадия 3: Синтез 5-амино-3-бензилхинозаолин-4(3H)-она

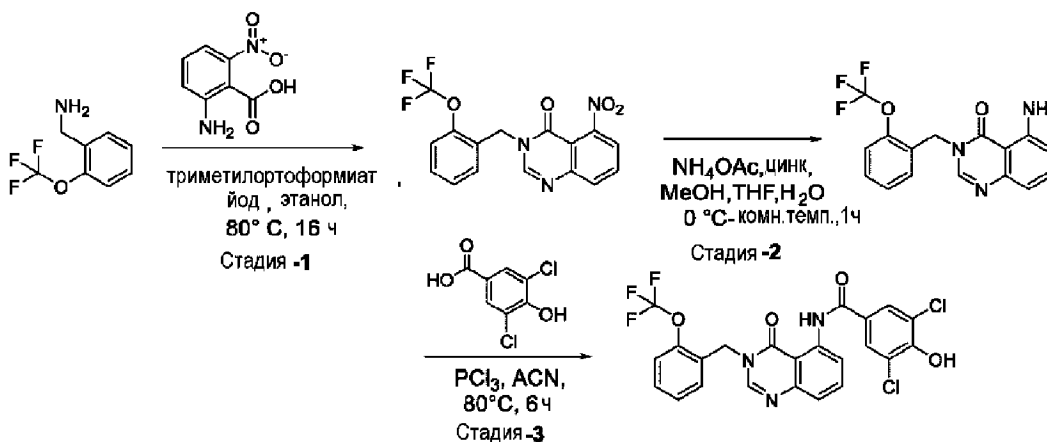
К суспендированному раствору *трет*-бутил N-(3-бензил-4-оксо-3,4-дигидрохинозаолин-5-ил)карбамата (5,24 г, 14,9 ммоль) в 1,4-диоксане добавляли 4M HCl в диоксане (5,18 мл, 149 ммоль) при 0°C. Полученную реакцию смесь нагревали до 80°C в течение 1 ч. После завершения реакции, реакцию смесь концентрировали в условиях пониженного вакуума с получением неочищенного твердого вещества, которое

растирали с диэтиловым эфиром (100 мл) с получением 5-амино-3-бензилхиназолин-4(3H)-она (3,50 г, 93%, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. LCMS (ES) m/z расщ. для $C_{15}H_{13}N_3O$, 251,11; найдено, 252,1 (M+H).

Стадия 4: Синтез N-(3-бензил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-3,5-дихлор-4-гидроксibenзамида

К перемешиваемому раствору 5-амино-3-бензил-3,4-дигидрохиназолин-4-она (0,2 г, 0,796 ммоль) и 3,5-дихлор-4-гидроксibenзойной кислоты (198 мг, 0,955 ммоль) в хлорбензоле (4,0 мл) добавляли трихлорид фосфора (0,7 мл, 0,796 ммоль) при 0°C. Полученную реакционную смесь нагревали до 130°C в течение 12 ч. После завершения реакции, реакционную смесь гасили ледяной водой (30 мл) при перемешивании в течение 5 минут. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием. Твердое вещество промывали ацетонитрилом (15 мл), диэтиловым эфиром (15 мл) и сушили в вакууме с получением неочищенного вещества. Неочищенный материал очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-(3-бензил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-3,5-дихлор-4-гидроксibenзамида (0,025 г, 7%) в виде не совсем белого твердого вещества LCMS (ES) m/z расщ. для $C_{22}H_{15}Cl_2N_3O_3$, 439,05; найдено, 440,1 (M+H); 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 12,94 (с, 1H), 11,17 (с, 1H), 8,68 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,85 (м, 3H), 7,35 (м, 5H), 5,26 (с, 2H).

Пример 2: Синтез 3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(4-оксо-3-(2-(трифторметокси)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамида



Стадия 1: Синтез 5-нитро-3-(2-(трифторметокси)бензил)хиназолин-4(3H)-она

К перемешиваемому раствору 1-[2-(трифторметокси)фенил]метанамина (3,00 г, 15,7 ммоль) в этаноле (25,0 мл) добавляли 2-амино-6-нитробензойную кислоту (2,86 г, 15,7 ммоль), триметоксиметан (3,74 мл, 31,4 ммоль) и йод (0,2 г, 1,57 ммоль) при температуре окружающей среды. Полученную реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 16 ч. После завершения реакции, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали флэш-хроматографией с получением 5-нитро-3-{[2-(трифторметокси)фенил]метил}-3,4-дигидрохиназолин-4-она в виде желтого твердого вещества (2,1 г, выход 37%). LCMS (ES) m/z расщ. $C_{16}H_{10}F_3N_3O_4$, 365,06; найдено, 366,1 (M+H).

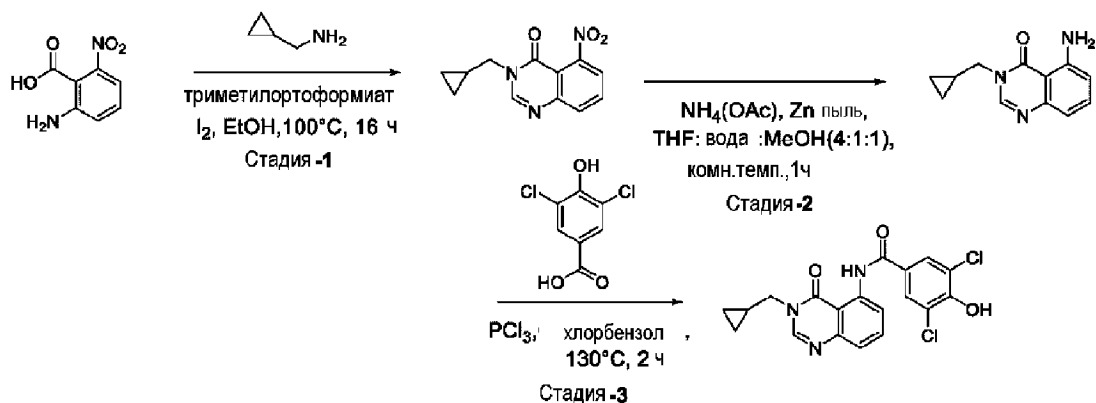
Стадия 2: Синтез 5-амино-3-(2-(трифторметокси)бензил)хиназолин-4(3H)-она:

К перемешиваемому раствору 5-нитро-3-{{2-(трифторметокси)фенил}метил}-3,4-дигидрохиназолин-4-она (2,10 г, 5,75 ммоль) в метаноле : воде:тетрагидрофуране (1:1:4) (40,0 мл) добавляли ацетат аммония (4,43 г, 57,5 ммоль) и цинковый порошок (3,76 г, 57,5 ммоль) при температуре окружающей среды, и затем перемешивали в течение 1 ч. После завершения реакции, реакцию смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (50 мл). Фильтрат промывали водой (20 мл), насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который очищали флэш-хроматографией с получением 5-амино-3-{{2-(трифторметокси)фенил}метил}-3,4-дигидрохиназолин-4-она (1,29 г, 3,85 ммоль) в виде не совсем белого твердого вещества (1,29 г, выход 67%). LCMS (ES) m/z расщ. C₁₆H₁₂F₃N₃O₂, 335,09; найдено, 336,1(M+H).

Стадия 3: Синтез 3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(4-оксо-3-(2-(трифторметокси)бензил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамида

К перемешиваемому раствору 5-амино-3-{{2-(трифторметокси)фенил}метил}-3,4-дигидрохиназолин-4-она (0,2 г, 597 мкмоль) в хлорбензоле (2,00 мл) добавляли 3,5-дихлор-4-гидроксибензойную кислоту (0,12 г, 0,597 ммоль) и трихлорид фосфора (0,7 мл, 0,796 ммоль) при 0°C. Полученную реакцию смесь нагревали до 130°C в течение 6 ч. После завершения реакции, реакцию смесь гасили ледяной водой (30 мл) при перемешивании в течение 5 минут. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием. Твердое вещество промывали метанолом (15 мл), пентаном (15 мл) и сушили в вакууме с получением 3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(4-оксо-3-{{2-(трифторметокси)фенил}метил}-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамида в виде коричневого твердого вещества (0,14 г, 45%). LCMS (ES) m/z расщ. C₂₃H₁₄Cl₂F₃N₃O₄, 523,03; найдено, 524,1(M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO d₆) δ 12,85 (с, 1H), 11,14 (с, 1H), 8,71 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,8 (т, J=8,4 Гц, 3H), 7,49-7,37 (м, 5H), 5,35 (с, 2H).

Пример 3: Синтез 3,5-дихлор-N-(3-(циклопропилметил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамида



Стадия 1: Синтез 3-(циклопропилметил)-5-нитрохиназолин-4(3H)-она

К перемешиваемому раствору 2-амино-6-нитробензойной кислоты (3,00 г, 16,5 ммоль) и циклопропилметанамин (1,52 г, 21,4 ммоль) в этаноле (15,0 мл) добавляли йод

(0,209 г, 1,65 ммоль) и триметилортоформиат (3,64 мл, 32,9 ммоль) в запаянную пробирку и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную массу охлаждали до температуры окружающей среды, реакционную массу концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией в качестве элюента с получением 3-(циклопропилметил)-5-нитрохиназолин-4(3H)-она (2,50 г, 62%) в виде желтого липкого твердого вещества. LCMS (ES) m/z рассчитывали для C₁₂H₁₁N₃O₃, 245,24; найдено 246,1 (M+H).

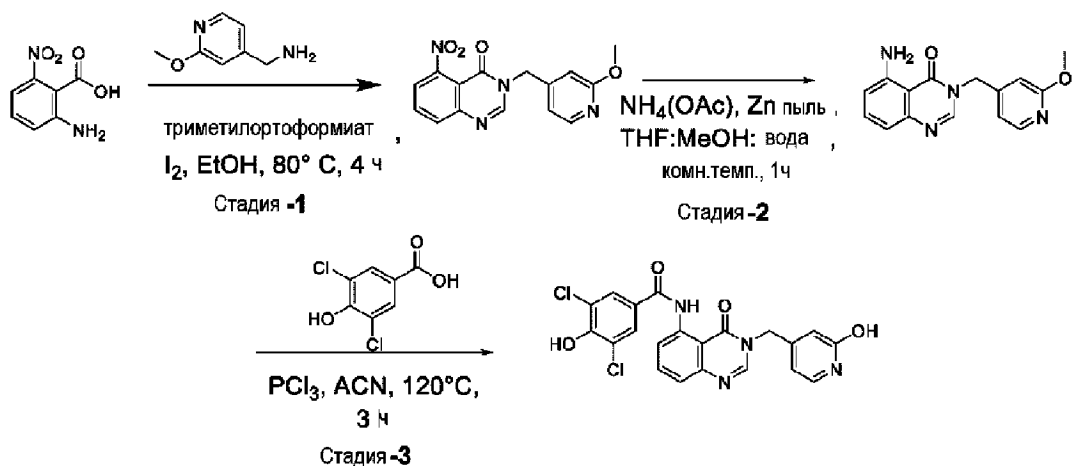
Стадия 2: Синтез 5-амино-3-(циклопропилметил) хиназолин-4(3H)-она.

К перемешиваемому раствору 3-(циклопропилметил)-5-нитрохиназолин-4(3H)-она (2,50 г, 10,2 ммоль) в тетрагидрофуране: метаноле: воде (4:1:1) (25,0 мл) добавляли цинковую пыль (6,66 г, 102 ммоль) и ацетат аммония (7,86 г, 102 ммоль) при 0°C и медленно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции, реакционную массу фильтровали через слой целита и промывали 50% раствором метанола в дихлорметане (100 мл), полученный фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка. Остаток растворяли в 10% метаноле в дихлорметане и промывали ледяной водой (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом с получением 5-амино-3-(циклопропилметил) хиназолин-4(3H)-она (2,00 г, 91%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS (ES) m/z рассчитано для C₁₂H₁₃N₃O, 215,26; найдено 216,2 (M+H).

Стадия 3: Синтез 3,5-дихлор-N-(3-(циклопропилметил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамида

К перемешиваемому раствору 5-амино-3-(циклопропилметил) хиназолин-4(3H)-она (0,150 г, 0,697 ммоль) в хлорбензоле (5,0 мл) добавляли 3,5-дихлор-4-гидроксибензойную кислоту (0,144 г, 0,697 ммоль) и трихлорид фосфора (0,03 мл, 0,348 ммоль) при 0°C. Полученную реакционную смесь нагревали до 130°C в течение 2 ч. После завершения реакции, реакционную смесь гасили ледяной водой (30 мл) при перемешивании в течение 5 минут. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием. Неочищенное твердое вещество очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3,5-дихлор-N-(3-(циклопропилметил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамида (0,025 г, 8,87%) в виде белого твердого вещества. LCMS (ES) m/z рассч. для C₁₉H₁₅Cl₂N₃O₃, 403,25; найдено 404,0 (M+1H). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 13,09 (с, 1H), 11,16 (ушир, 1H), 8,73-8,71(м, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,94 (с, 2H), 7,85 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,43-7,41 (м, 1H), 3,92 (д, J=7,2 Гц, 2H), 1,37-1,31(м, 1H), 0,57-0,45(м, 4H).

Пример 4: Синтез 3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(3-((2-гидроксипиридин-4-ил)метил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамида



Стадия 1: Синтез 3-[(2-метоксипиридин-4-ил)метил]-5-нитро-3,4-дигидрохиназолин-4-она

К перемешиваемому раствору 2-амино-6-нитробензойной кислоты (1,00 г, 5,49 ммоль), 1-(2-метоксипиридин-4-ил)метанамина (0,766 мл, 5,49 ммоль) и триметоксиметана (12,0 мл, 110 ммоль) в этаноле (10,0 мл) добавляли йод (69,7 мг, 0,549 ммоль) и нагревали до 80°C в течение 4 ч. После завершения реакции реакционную массу охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт разбавляли этилацетатом (100 мл) и перемешивали в течение 5 минут, твердое вещество собирали фильтрованием и сушили в вакууме с получением 3-[(2-метоксипиридин-4-ил)метил]-5-нитро-3,4-дигидрохиназолин-4-она (680 мг, 40%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS (ES) m/z расч. для $C_{15}H_{12}N_4O_4$, 312,0; найдено 313,0 (M+1H).

Стадия 2: Синтез 5-амино-3-((2-метоксипиридин-4-ил)метил)хиназолин-4(3H)-она

К перемешиваемому раствору 3-[(2-метоксипиридин-4-ил)метил]-5-нитро-3,4-дигидрохиназолин-4-она (680 мг, 2,18 ммоль) в THF:вода:MeOH (8:1:1) добавляли ацетат аммония (1,68 г, 21,8 ммоль), цинк (1,42 г, 21,8 ммоль) и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную массу фильтровали через слой целита и промывали MeOH (10 мл), фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной флэш-хроматографией с получением 5-амино-3-[(2-метоксипиридин-4-ил)метил]-3,4-дигидрохиназолин-4-она (600 мг, 98%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS (ES) m/z расч. для $C_{15}H_{14}N_4O_2$, 282,1; найдено 283 (M+1H).

Стадия 3: Синтез 3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(3-((2-гидроксипиридин-4-ил)метил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамида

К перемешиваемому раствору 5-амино-3-[(2-метоксипиридин-4-ил)метил]-3,4-дигидрохиназолин-4-она (300 мг, 1,06 ммоль) в ацетонитриле (4,00 мл) добавляли 3,5-дихлор-4-гидроксибензойную кислоту (220 мг, 1,06 ммоль), трихлорид фосфора (0,726 мл, 0,744 ммоль) и нагревали при 120°C в течение 3 ч. После завершения реакции, реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, гасили ледяной водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои

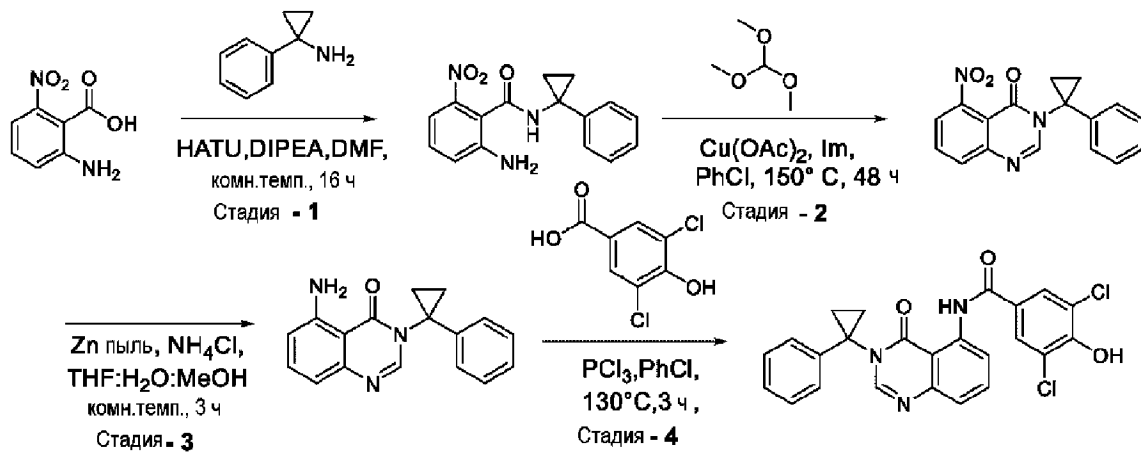
промывали насыщенным соевым раствором (10 мл) и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного вещества. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3,5-дихлор-4-гидрокси-N-{3-[(2-гидроксипиридин-4-ил)метил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил}бензамида (29,0 мг, 5,97%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS (ES) m/z расщ. C₂₁H₁₄Cl₂N₄O₄, 456,0; найдено, 455,0 (M-1H). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO d₆): δ 12,66 (с, 1H), 11,55 (ушир, 1H), 8,75 (д, J=8 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,79-7,86 (м, 3H), 7,34-7,40 (м, 2H), 7,09 (ушир, 1H), 6,10-6,16 (м, 2H), 5,11 (с, 2H).

Следующие соединения синтезировали, как описано в примере 2.

Пр.	Спектральные данные
5	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₃ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₄ , 469,06; найдено, 470,1 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,96(с, 1H), 11,16 (с, 1H), 8,67 (д, J=8 Гц,1H), 8,49 (с, 1H), 7,87-7,81 (м, 3H), 7,41 (д, J=8 Гц,1H), 7,29 (т, J =7,6 Гц, 1H), 7,16 (д, J =7,6 Гц,1H), 7,03 (д, J=8,4 Гц,1H), 6,90 (т, J =7,2 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 3,83 (с, 3H).
6	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₄ H ₁₆ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₃ , 507,04; найдено, 508,0 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,48 (с, 1H), 8,74 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,78-7,70 (м, 3H), 7,63 (с, 1H), 7,57 (д, J=8 Гц, 2H), 7,29 (д, J =8 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 5,35 (с, 2H).
7	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₂ H ₁₄ Cl ₂ FN ₃ O ₃ , 457,04; найдено, 458,1 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,91 (с, 1H), 11,17 (с, 1H), 8,68 (д, J=8,4 Гц,1H), 8,61 (с, 1H), 7,88-7,82 (м, 3H), 7,47-7,40 (м, 3H), 7,20-7,15 (м, 2H), 5,24 (с, 2H).
8	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₃ H ₁₄ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₄ , 523,03; найдено, 524,0 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,90 (с, 1H), 11,17 (с, 1H), 8,71 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 7,90-7,85 (м, 3H), 7,54 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,44 (д, J=7,6 Гц,1H), 7,37 (д, J=8 Гц, 2H), 5,32 (с, 2H).
9	LCMS (ES): m/z расщ. для C ₂₂ H ₁₄ Cl ₂ FN ₃ O ₃ 457,04; найдено, 458,1 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO d ₆): δ 12,89 (с, 1H), 11,15 (с, 1H), 8,69 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,89-7,85 (м, 3H), 7,45-7,33 (м, 3H), 7,27-7,17 (м, 2H) и 5,33 (с, 2H).
10	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₃ H ₁₄ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₄ , 523,03; найдено 523,8 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,90 (с, 1H), 11,17 (ушир, 1H), 8,64-8,69 (м, 2H), 7,87-7,82 (м, 3H), 7,48-7,38 (м, 3H), 7,31 (д, J=7,6 Гц,1H), 5,29 (с,2H).
11	LCMS (ES) m/z расщ. C ₂₃ H ₁₄ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₃ , 507,04; найдено, 508,0 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO d ₆) δ 12,75 (с, 1H), 11,20 (с, 1H), 8,73 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,67(с, 1H), 7,88-7,81 (м, 4H), 7,70 (т, J=8,0 Гц, 2H), 7,61(т, J=7,6 Гц, 1H), 7,39 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H).
12	LCMS (ES) m/z расщ. C ₂₃ H ₁₆ Cl ₂ FN ₃ O ₃ , 471,06; найдено, 472,0 (M+H); ¹ H ЯМР

	(400 МГц, DMSO d ₆) δ 12,98 (с, 1H), 11,16 (с, 1H), 8,72 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,86 (т, J=8,0 Гц, 3H), 7,46-7,41 (м, 2H), 7,34 (д, J=10,4 Гц, 1H), 7,26 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,19-7,15 (м, 1H), 6,23-6,18 (м, 1H), 1,89 (д, J=7,2 Гц, 3H).
13	LCMS (ES) m/z рассч. для C ₂₁ H ₁₃ Cl ₂ FN ₄ O ₃ , 458,03; найдено, 459,0, (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,74 (с, 1H), 11,22 (с, 1H), 8,67 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,58 (д, J=2,4 Гц, 2H), 8,36 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,91-7,83 (м, 3H), 7,43 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,31 (т, J=6,4 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H).
14	LCMS (ES) m/z рассч. для C ₁₈ H ₁₁ Cl ₂ N ₅ O ₃ S, 447,0; найдено, 448,0 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,77 (с, 1H), 11,25 (ушир, 1H), 9,62 (с, 1H), 8,72 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,88-7,92 (м, 3H), 7,47 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,79 (с, 2H).
15	LCMS (ES) m/z рассч. для C ₁₉ H ₁₂ Cl ₂ N ₄ O ₄ , 430,02; найдено, 431,02 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,86 (с, 1H), 11,17 (ушир, 1H), 8,70 (д, J=8 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,88-7,82 (м, 2H), 7,40 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H).
16	LCMS (ES) m/z рассч. C ₂₂ H ₁₄ Cl ₂ FN ₃ O ₃ , 457,04; найдено, 458,1[M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,89 (с, 1H), 11,1 (с, 1H), 8,68 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,88-7,82 (м, 3H), 7,41-7,37 (м, 2H), 7,25 (д, J=9,6 Гц, 2H), 7,15-7,10 (м, 1H), 5,27 (с, 2H).
17	LCMS (ES) m/z рассч. C ₂₃ H ₁₅ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₅ , 554,04; найдено, 439,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,14(с, 1H), 8,72 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,59 (т, J=4,0 Гц, 3H), 7,91-7,87 (м, 3H), 7,48-7,43 (м, 3H), 5,36(с, 2H).
18	LCMS (ES) m/z рассч. для C ₂₃ H ₁₄ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₃ 507,2; найдено, 508,1 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO d ₆): δ 12,9 (с, 1H), 11,13 (ушир, 1H), 8,72-8,70 (м, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,92-7,81 (м, 4H), 7,63-7,59 (м, 1H), 7,55-7,48 (м, 2H), 7,15 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,48 (с, 2H).
19	LCMS (ES) m/z рассч. для C ₂₂ H ₁₃ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₃ , 508,03; найдено 509,0 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,83 (с, 1H), 11,15 (ушир, 1H), 8,89(с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,10 (дд, J=1,6 Гц, 1H), 7,91-7,85 (м, 4H), 7,46-7,44 (м, 1H), 5,42 (с, 2H).

Пример 20: Синтез 3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(4-оксо-3-(1-фенилциклопропил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамида



Стадия 1: Синтез 2-амино-6-нитро-N-(1-фенилциклопропил) бензамида

К перемешиваемому раствору 2-амино-6-нитробензойной кислоты (0,5 г, 2,74 ммоль) и 1-фенилциклопропан-1-амина (658 мг, 3,02 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли HATU (2,09 г, 4,11 ммоль) и DIPEA (0,956 мл, 8,22 ммоль) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения реакции, реакционную смесь охлаждали ледяной водой, осажденные твердые вещества фильтровали и промывали н-гексанами, сушили в вакууме с получением 2-амино-6-нитро-N-(1-фенилциклопропил)бензамида в виде твердого вещества бежевого цвета (0,620 г, 69%) LCMS (ES) m/z расщ. для $C_{16}H_{15}N_3O_3$, 297,1; найдено 298,1 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез 5-нитро-3-(1-фенилциклопропил) хиназолин-4(3H)-она

В запаянную пробирку, к перемешиваемому раствору 2-амино-6-нитро-N-(1-фенилциклопропил)бензамида (0,62 г, 2,08 ммоль) в хлорбензоле (13 мл) добавляли ацетат меди (0,05 мг, 0,2 ммоль), триметилортоформиат (2,28 мл, 20,8 ммоль) и имидазол (0,42 г, 3,12 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при 150°C. После завершения реакции, реакционную смесь упаривали в вакууме с получением неочищенного вещества. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с использованием 40% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением 5-нитро-3-(1-фенилциклопропил)хиназолин-4(3H)-она в виде твердого вещества бежевого цвета (0,37 г, 58%). LCMS (ES) m/z расщ. для $C_{17}H_{13}N_3O_3$, 307,1; найдено 308,1 [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез 5-амино-3-(1-фенилциклопропил) хиназолин-4(3H)-она

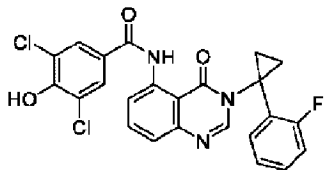
К перемешиваемому раствору 5-нитро-3-(1-фенилциклопропил)хиназолин-4(3H)-она (0,37 г, 1,2 ммоль) в THF (5 мл), воде (0,5 мл) и метаноле (0,5 мл) добавляли Zn пыль (172 мг, 3,6 ммоль) и NH_4Cl (270 мг, 6,01 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. После завершения реакции, реакционную смесь гасили ледяной водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (25×2 мл). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (10 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали в вакууме с получением 5-амино-3-(1-фенилциклопропил) хиназолин-4(3H)-она в виде бледно-

желтого твердого вещества (0,301 г, неочищенный). LC-MS m/z расщ. для $C_{17}H_{15}N_3O$, 277,1; найдено 278,2 $[M+H]^+$.

Стадия 4: 3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(4-оксо-3-(1-фенилциклопропил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил) бензамид

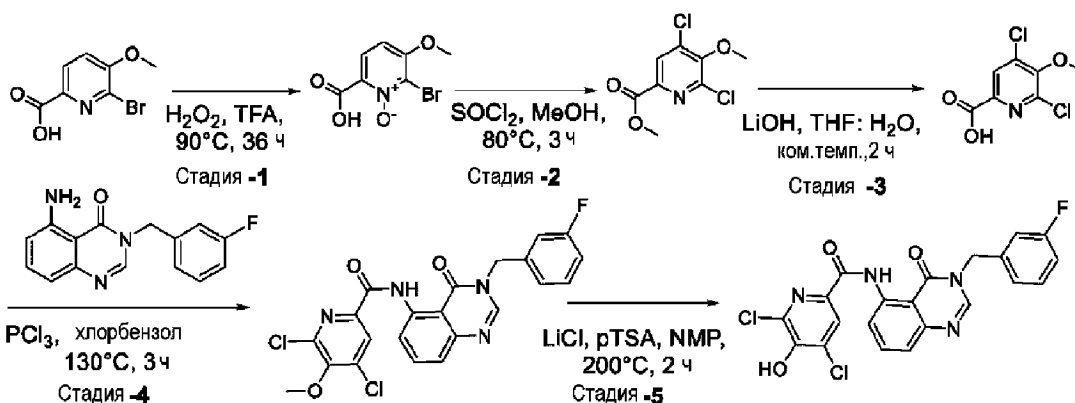
К перемешиваемому раствору 5-амино-3-(1-фенилциклопропил)хиназолин-4(3H)-она (0,14 г, 0,505 ммоль) в хлорбензоле добавляли 3,5-дихлор-4-гидроксибензойную кислоту (0,092 г, 0,505 ммоль) и трихлорид фосфора (0,06 мл, 0,75 ммоль) при $0^\circ C$. Полученную реакционную смесь нагревали до $130^\circ C$ в течение 3 ч. После завершения реакции, реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Органическую фазу промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали с получением неочищенного вещества. Далее очищали препаративной ВЭЖХ, чистые фракции собирали и лиофилизировали с получением 3,5-дихлор-4-гидрокси-N-(4-оксо-3-(1-фенилциклопропил)-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)бензамида в виде твердого вещества бежевого цвета (10 мг, 4%). LCMS (ES) m/z расщ. для $C_{24}H_{17}Cl_2N_3O_3$, 465,06; найдено, 466,1. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 12,88 (с, 1H), 11,15 (с, 1H), 8,69-8,62 (м, 2H), 7,86-7,82 (м, 3H), 7,43-7,41 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,32-6,92 (м, $J=8,4$ Гц, 5H), 1,68-1,61 (м, 4H).

Пример 21: Синтез 3,5-дихлор-N-(3-(1-(2-фторфенил)циклопропил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-4-гидроксибензамида



Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано в примере 20. LCMS (ES) m/z расщ. для $C_{24}H_{16}Cl_2FN_3O_3$ 483,06; найдено, 484,0 $(M+H)^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO d_6$): δ 12,91 (с, 1H), 11,19 (ушир, 1H), 8,65-8,60 (м, 2H), 7,89 (с, 2H), 7,89-7,71 (м, 2H), 7,38-7,32 (м, 2H), 7,21-7,14 (м, 2H), 1,69-1,67 (м, 2H), 1,56-1,54 (м, 2H).

Пример 22: 4,6-дихлор-N-{3-[(3-фторфенил)метил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил}-5-гидроксипиридин-2-карбоксамид



Стадия 1: 2-бром-6-карбоксо-3-метокси-пиридин 1-оксид

К перемешиваемому раствору 6-бром-5-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (1,20 г, 5,17 ммоль) в TFA (20 мл) добавляли пероксид водорода (20 мл, 50%) и перемешивали при 90°C в течение 36 ч в атмосфере азота. После завершения реакции, реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-бром-6-карбокси-3-метоксипиридин 1-оксида в виде не совсем белого твердого вещества (1,2 г). LCMS (ES) m/z расщ. для $C_7H_6BrNO_4$, 246,95; найдено, 248,0 (M+H).

Стадия 2: метил 4,6-дихлор-5-метоксипиридин-2-карбоксилат

Смесь 2-бром-6-карбокси-3-метоксипиридин 1-оксида (0,8 г, 3,23 ммоль) и тионилхлорида (5 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере азота. После завершения реакции, избыток тионилхлорида удаляли в вакууме с получением остатка, который гасили метанолом при перемешивании в течение 1 ч. Метанол удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который растворяли в 20% IPA в DCM (10 мл). Органический слой промывали раствором бикарбоната натрия (5 мл), насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией с использованием 15% этилацетата в гексане в качестве элюента с получением метил 4,6-дихлор-5-метоксипиридин-2-карбоксилата в виде не совсем белого твердого вещества (0,35 г). LCMS (ES) m/z расщ. для $C_8H_7Cl_2NO_3$, 234,98; найдено, 236,0 (M+1). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,19 (с, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,89 (с, 3H).

Стадия 3: 4,6-дихлор-5-метоксипиридин-2-карбоновая кислота

К перемешиваемому раствору метил 4,6-дихлор-5-метоксипиридин-2-карбоксилата (0,3 г, 1,27 ммоль) в THF: воде (1:1) (6 мл) добавляли гидроксид лития (0,152 г, 6,35 ммоль) и затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. После завершения реакции, реакцию смесь выпаривали под вакуумом с получением остатка, который разбавляли водой (10 мл) и подкисляли 1N HCl (pH~6). Полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой, сушили с получением 4,6-дихлор-5-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты в виде не совсем белого твердого вещества (0,25 г). LCMS (ES) m/z расщ. для $C_7H_5Cl_2NO_3$, 220,96; найдено, 222,0 (M+H).

Стадия 4: 4,6-дихлор-N-{3-[(3-фторфенил)метил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил}-5-метоксипиридин-2-карбоксамид

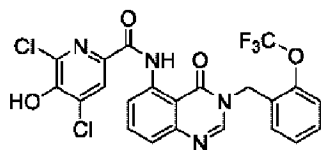
К перемешиваемому раствору 4,6-дихлор-5-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (0,05 г, 0,225 ммоль), 5-амино-3-[(3-фторфенил)метил]-3,4-дигидрохиназолин-4-она (0,06 г, 0,225 ммоль) в хлорбензоле (1 мл) добавляли трихлорид фосфора (0,031 мг, 0,225 ммоль) при температуре окружающей среды и затем нагревали до 130°C в течение 3 ч. После завершения реакции, реакцию смесь выливали в ледяную воду (10 мл) и экстрагировали 20% IPA в DCM (2×10 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного 4,6-дихлор-N-{3-[(3-фторфенил)метил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил}-5-метоксипиридин-2-карбоксамид в виде не совсем белого твердого вещества (0,07 г). LCMS (ES) m/z расщ. для $C_{22}H_{15}Cl_2FN_4O_3$, 472,05;

найдено, 473,0 (M+H).

Стадия 5: 4,6-дихлор-N-{3-[(3-фторфенил)метил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил}-5-гидроксипиридин-2-карбоксамид

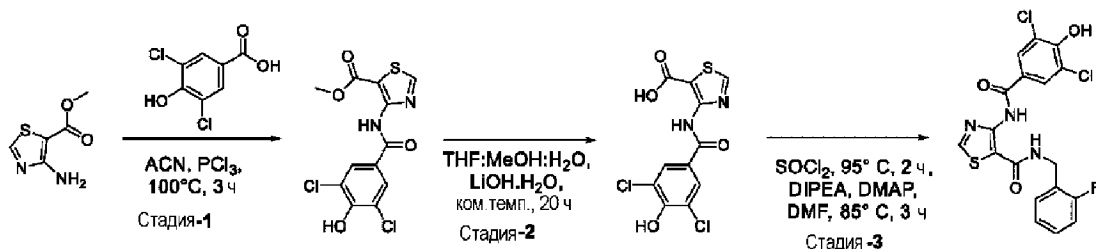
К перемешиваемому раствору 4,6-дихлор-N-{3-[(3-фторфенил)метил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил}-5-метоксипиридин-2-карбоксамида (0,06 г, 0,127 ммоль,) в 1-метилпирролидин-2-оне (1,00 мл) добавляли п-толуолсульфоновую кислоту (0,109 г, 0,634 ммоль) и хлорид лития (26,9 мг, 0,634 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали до 200°C в течение 2 часов. После завершения реакции, реакционную смесь гасили водой (5 мл) и экстрагировали 20% IPA/DCM (10 мл). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 4,6-дихлор-N-{3-[(3-фторфенил)метил]-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил}-5-гидроксипиридин-2-карбоксамида (13,2 мг) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS (ES) m/z расщ. для C₂₁H₁₃Cl₂FN₄O₃, 458,03; найдено, 459,1 (M+H), 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,52 (с, 1H), 8,84 (д, J= 8 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,87 (м, 1H), 7,45 (м, 2H), 7,31 (д, J=8Гц, 1H), 7,26 (д, J=8Гц, 1H), 7,17 (м, 1H), 5,26 (с, 2H).

Пример 23: Синтез 4,6-дихлор-5-гидрокси-N-(4-оксо-3-{[2-(трифторметокси)фенил]метил}-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)пиридин-2-карбоксамида



Указанное в заголовке соединение синтезировали, как описано в примере 22. LCMS (ES) - m/z расщ. для C₂₂H₁₃Cl₂F₃N₄O₄, 524,03; найдено, 525,0 (M+H), 99,84% при 254 нм. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,5 (с, 1H), 8,84 (д, J= 8 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,88-7,84 (м, 1H), 7,49 (м, 3H), 7,37 (м, 2H), 5,33 (с, 2H).

Пример 24: Синтез 4-(3,5-дихлор-4-гидроксибензамидо)-N-(2-фторбензил)тиазол-5-карбоксамида



Стадия 1: Синтез метил 4-(3,5-дихлор-4-гидроксибензамидо)тиазол-5-карбоксилата

К суспензии метил 4-амино-1,3-тиазол-5-карбоксилата (600 мг, 3,79 ммоль) и 3,5-дихлор-4-гидроксибензойной кислоты (785 мг, 3,79 ммоль) в ацетонитриле (12,0 мл) добавляли трихлорид фосфора (332 мкл, 3,79 ммоль) по каплям в атмосфере азота. Реакционную массу нагревали до 100°C в течение 3 ч. После завершения реакции, реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и добавляли ледяную воду (20

мл), фильтровали и сушили в вакууме с получением метил 4-(3,5-дихлор-4-гидроксibenзамидо)тиазол-5-карбоксилата (800 мг, 60%) в виде желтого твердого вещества, LCMS (ES) m/z расщ. для $C_{12}H_8Cl_2N_2O_4S$, 345,96; найдено, 347 (M+H).

Стадия 2: Синтез 4-(3,5-дихлор-4-гидроксibenзамидо)тиазол-5-карбоновой кислоты

К перемешиваемому раствору метил 4-(3,5-дихлор-4-гидроксibenзамидо)-1,3-тиазол-5-карбоксилата (400 мг, 1,15 ммоль) в THF:MeOH:H₂O (6:2:2) добавляли гидроксид лития (96,7 мг, 2,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 часов при комнатной температуре. После завершения реакции, реакционную массу концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли водой (10 мл) и подкисляли 1M HCl (10 мл) до pH 2-3 и экстрагировали EtOAc (2x10 мл) и промывали водой (2x15 мл) и насыщенным солевым раствором, объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 4-(3,5-дихлор-4-гидроксibenзамидо)-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты (300 мг, 0,901 ммоль) в виде не совсем белого твердого вещества, LCMS (ES) m/z расщ. для $C_{11}H_6Cl_2N_2O_4S$, 333,94; найдено, 334,9(M+H).

Стадия 3: Синтез 4-(3,5-дихлор-4-гидроксibenзамидо)-N-(2-фторбензил)тиазол-5-карбоксамид

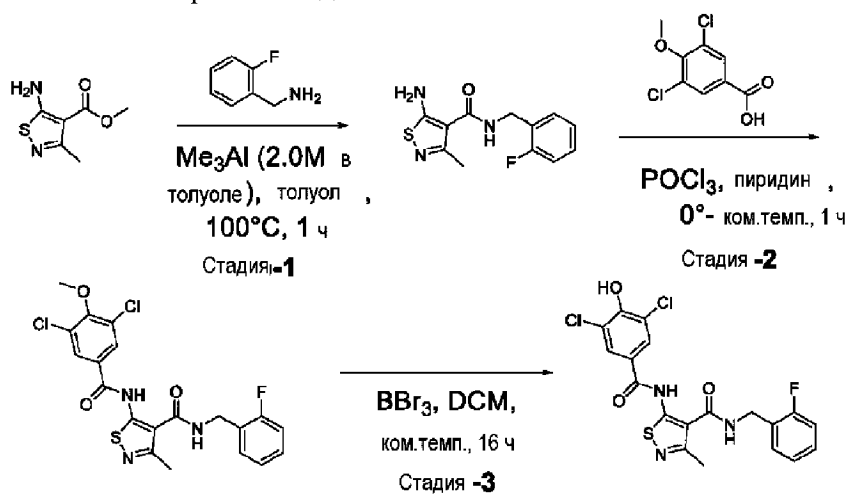
Перемешиваемый раствор 4-(3,5-дихлор-4-гидроксibenзамидо)-1,3-тиазол-5-карбоновой кислоты (140 мг, 0,420 ммоль) в тионилхлориде (3,00 мл, 41,4 ммоль) нагревали до 95°C в течение 2 ч. Избыток тионилхлорида отгоняли на ротационном испарителе. Полученный остаток растворяли в DMF (1 мл) и добавляли к перемешиваемому раствору (2-фторфенил)метанамина (47,8 мкл, 0,420 ммоль), DMAP (103 мг, 0,840 ммоль), DiPEA (0,734 мл, 4,20 ммоль) в DMF(2 мл) и нагревали при 85°C в течение 3 ч. После завершения реакции, реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, гасили водой (10 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл x 2), промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), собирали органический слой, сушили над сульфатом натрия и фильтровали, концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой. Собирали чистые фракции и концентрировали с получением чистого 4-(3,5-дихлор-4-гидроксibenзамидо)-N-(2-фторбензил)тиазол-5-карбоксамид (30,0 мг, 16%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS (ES) m/z расщ. $C_{18}H_{12}Cl_2FN_3O_3S$, 439,0; найдено, 440,0(M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO d₆) δ : 11,02 (ушир, 1H), 10,94 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,71 (ушир, 1H), 7,93 (с, 2H), 7,34 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,26-7,24 (м, 1H), 7,12-7,03 (м, 2H), 4,41 (д, J=4,8 Гц, 2H).

Следующие соединения синтезировали, как описано в примере 24.

Пр.	Спектральные данные
25	LCMS(ES) m/z , расщ. для $C_{20}H_{14}Cl_2F_3N_3O_3S$, 503,31; найдено 504 (M+H): ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ : 10,97(с, 1H), 9,11(с, 1H), 8,43-8,40(м, 1H), 7,95 (с,

	2H), 7,50 (д, J=8,4Гц, 2H), 7,58-7,54(м, 1H), 7,61(д, J=8,4Гц, 1H), 7,40-7,37 (м, 1H), 3,47-3,42 (м, 2H), 2,94(т, J=7,6Гц, 2H).
26	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₁₉ H ₁₂ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₃ S, 488,9; найдено, 489,9 (M+1). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO d ₆) δ: 11,03 (ушир, 1H), 10,92 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,77-8,74 (м, 1H), 7,93 (с, 2 H), 7,66 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,56-7,51 (м, 2 H), 7,45-7,43 (м, 1 H), 4,54 (с, 2 H).
27	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₁₉ H ₁₂ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₄ S, 504,99; найдено, 505,9 (M+H), ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,97 (с, 2H), 9,15 (с, 1H), 8,72 (т, J= 5,6 Гц, 1H), 7,96 (с, 2H), 7,46 (д, J= 7,6 Гц, 1H), 7,40-7,36 (м, 1H), 7,32-7,27 (м, 2H), 4,47 (д, J= 6,0 Гц, 2H).
28	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₁₈ H ₁₁ Cl ₂ F ₂ N ₃ O ₃ S, 456,99; найдено, 457,9 (M+H), ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ ; 11,0 (с, 1H), 10,93 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,69 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,94 (с, 2H), 7,44-7,38 (м, 1H), 7,15-6,98 (м, 2H), 4,39 (д, J=5,6 Гц, 2H).
29	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₀ H ₁₄ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₃ S, 466,31; найдено 466,0 [M+H] ⁺ . ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 11,03 (с, 1 H), 10,94 (с, 1 H), 9,11 (с, 1 H), 8,94 (с, 1 H), 7,99 (с, 2 H), 7,21-7,25 (м, 2 H), 7,06 (т, J= 8,8 Гц, 2 H), 1,14 (д, J=3,2 Гц, 4 H).
30	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₁₈ H ₁₇ Cl ₂ F ₂ N ₃ O ₃ S, 464,31; найдено, 466,0 (M+H), ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,03 (с, 1H), 10,96 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,28-8,25 (м, 1H), 7,99 (с, 2H), 3,10-3,07 (м, 2H), 1,93-1,91 (м, 2H), 1,72-1,57 (м, 5H) и 1,17-1,08 (м, 2H).

Пример 31: Синтез 5-(3,5-дихлор-4-гидроксибензамидо)-N-(2-фторбензил)-3-метилизотиазол-4-карбоксамид



Стадия 1: Синтез 5-амино-N-(2-фторбензил)-3-метилизотиазол-4-карбоксамид

К перемешиваемому раствору метил 5-амино-3-метил-1,2-тиазол-4-карбоксилата (100 мг, 581 мкмоль) и 1-(2-фторфенил)метанамина (80,0 мкл, 697 мкмоль) в толуол (1,00

мл), охлажденному до 0°C, по каплям добавляли триметилалюман (871 мкл, 1,74 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 1 ч. После завершения реакции, реакционную смесь гасили холодной водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (5 мл x 2). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением 5-амино-N-(2-фторбензил)-3-метилизотиазол-4-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (130 мг, 84%). Неочищенное соединение использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. LCMS (ES) m/z расщ. для C₁₂H₁₂FN₃O₂S, 265,31; найдено, 266 (M+H)⁺.

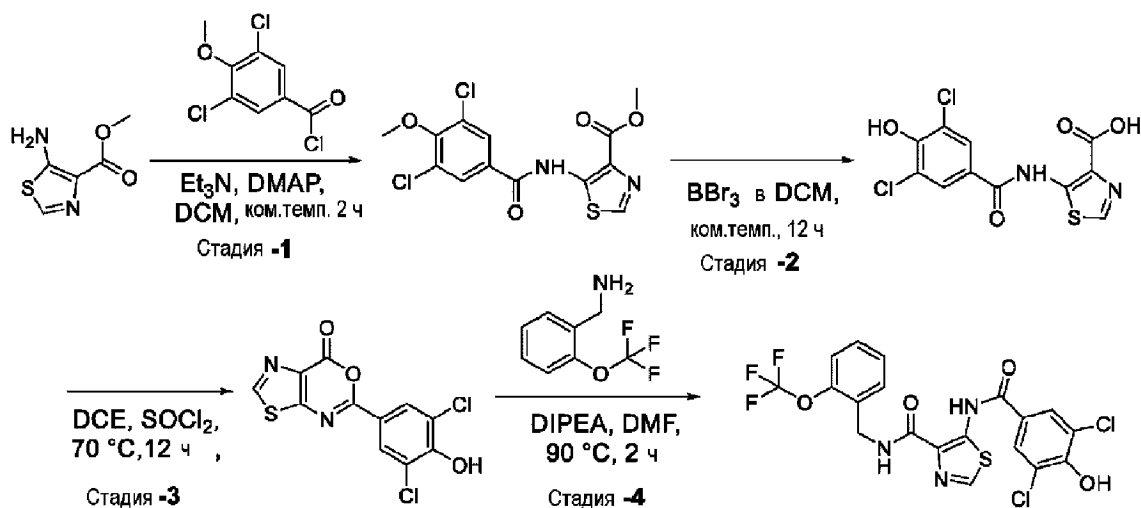
Стадия 2: Синтез 5-(3,5-дихлор-4-метоксибензамидо)-N-(2-фторбензил)-3-метилизотиазол-4-карбоксамид

К перемешиваемому раствору 3,5-дихлор-4-метоксибензойной кислоты (200 мг, 905 мкмоль) в пиридине (2,50 мл) добавляли фосфорилхлорид (127 мкл, 1,36 ммоль) при 0°C и давали перемешиваться в течение 10 мин. К этому добавляли 5-амино-N-[(2-фторфенил)метил]-3-метил-1,2-тиазол-4-карбоксамид (240 мг, 905 мкмоль) и затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную массу гасили холодной водой (10 мл). Осажденное твердое вещество фильтровывали, промывали гексаном (10 мл) и сушили с получением 5-(3,5-дихлор-4-метоксибензамидо)-N-[(2-фторфенил)метил]-3-метил-1,2-тиазол-4-карбоксамид (200 мг, 48%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали как таковое на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (ES) m/z расщ. для C₂₀H₁₆Cl₂FN₃O₃S, 468,32; найдено, 468 (M+H)⁺.

Стадия 3: Синтез 5-(3,5-дихлор-4-гидроксибензамидо)-N-(2-фторбензил)-3-метилизотиазол-4-карбоксамид

К перемешиваемому раствору 5-(3,5-дихлор-4-метоксибензамидо)-N-[(2-фторфенил)метил]-3-метил-1,2-тиазол-4-карбоксамид (200 мг, 427 мкмоль) в DCM (0,1 мл), охлажденному до 0°C, добавляли по каплям трибромборан (405 мкл, 4,27 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. После завершения реакции, реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали EtOAc (10 мл x 2). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали флэш-хроматографией. Очищенное на колонке соединение очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением чистого 5-(3,5-дихлор-4-гидроксибензамидо)-N-[(2-фторфенил)метил]-3-метил-1,2-тиазол-4-карбоксамид (40,0 мг, 20,62%). LCMS (ES) m/z расщ. для C₁₉H₁₄Cl₂FN₃O₃S 454,30; найдено, 454 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO d₆) δ 11,95 (ушир, 1H), 11,5 (ушир, 1H), 8,63 (ушир, 1H), 7,93 (с, 2H), 7,45 (т, J=14,8 Гц, 1H), 7,34-7,31 (м, 1H), 7,30-7,28 (м, 2H), 4,57 (д, J=5,6 Гц, 2H), 2,48 (ушир, 3H).

Пример 32: Синтез 5-(3,5-дихлор-4-гидроксибензамидо)-N-(2-(трифторметокси)бензил)тиазол-4-карбоксамид



Стадия 1: Синтез метил 5-(3,5-дихлор-4-метоксибензамидо)тиазол-4-карбоксилата

К перемешиваемому раствору метил 5-амино-1,3-тиазол-4-карбоксилата (0,15 г, 0,99 ммоль) в дихлорметане (4,00 мл) добавляли N, N-диметилпиридин-4-амин (152 мг, 1,24 ммоль) и триэтиламин (1,73 мл, 12,4 ммоль) при температуре окружающей среды и затем перемешивали в течение 10 минут. К этому медленно добавляли 3,5-дихлор-4-метоксибензоилхлорид (298 мг, 1,24 ммоль) в дихлорметане (4,00 мл) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение еще 1 часа. После завершения реакции, реакционную смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали DCM (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и сушили в вакууме с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением метил 5-(3,5-дихлор-4-метоксибензамидо)тиазол-4-карбоксилата (150 мг, 33,37%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS (ES) m/z расщ. для C₁₃H₁₀Cl₂N₂O₄S, 359,9; найдено, 361,0 (M+H).

Стадия 2: Синтез 5-(3,5-дихлор-4-гидроксибензамидо)тиазол-4-карбоновой кислоты

К перемешиваемому суспендированному раствору метил 5-(3,5-дихлор-4-метоксибензамидо)-1,3-тиазол-4-карбоксилата (126 мг, 0,349 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) добавляли трибромид борана (0,596 мл, 3,49 ммоль) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 часов. После завершения реакции, реакционную смесь гасили ледяной водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенной 5-(3,5-дихлор-4-гидроксибензамидо)тиазол-4-карбоновой кислоты (93,0 мг, 80%, неочищенная) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS (ES) m/z расщ. для C₁₁H₆Cl₂N₂O₄S, 333,91; найдено, 335,0 (M+H).

Стадия 3: Синтез 5-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)-7Н-тиазоло[5,4-d][1,3]оксазин-7-она

К перемешиваемому раствору 5-(3,5-дихлор-4-гидроксибензамидо)-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты (93,0 мг, 0,279 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (5 мл) добавляли тионилхлорид (0,202 мл, 2,79 ммоль) и затем нагревали до 70°C в течение 2 часов. После завершения реакции, реакцию смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного 5-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)-7Н-тиазоло[5,4-d][1,3]оксазин-7-она (78,0 мг, 88,67%, неочищенный) в виде твердого вещества коричневого цвета. LCMS (ES) m/z расщ. для C₁₁H₄Cl₂N₂O₃S, 313,93; найдено, 312,9 (M-H).

Стадия 4: Синтез 5-(3,5-дихлор-4-гидроксибензамидо)-N-(2-(трифторметокси)бензил)тиазол-4-карбоксамид

К перемешиваемому раствору 5-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)-7Н-[1,3]тиазоло[5,4-d][1,3]оксазин-7-она (93,0 мг, 0,295 ммоль) в N, N-диметилформамиде (4,00 мл) добавляли DiPEA (0,154 мл, 0,885 ммоль) и 1-[2-(трифторметокси)фенил]метанамин (67,7 мг, 0,354 ммоль) при температуре окружающей среды. Полученную реакцию смесь нагревали до 90°C в течение 2 часов. После завершения реакции, реакцию смесь гасили ледяной водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали колоночной флэш-хроматографией с получением 5-(3,5-дихлор-4-гидроксибензамидо)-N-(2-(трифторметокси)бензил)тиазол-4-карбоксамид (23,0 мг, 15,39%) в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS (ES) m/z расщ. для C₁₉H₁₂Cl₂F₃N₃O₄S, 504,99; найдено, 503,9 (M-H). НЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,35 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,94 (с, 2H), 7,68 (ушир, 1H), 7,50 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,37-7,25 (м, 3H), 6,30 (с, 1H), 4,77 (д, J=6 Гц, 2H).

Следующие соединения были синтезированы с использованием способа, описанного в примерах 1-4, 20-24 и 31-32.

Пр.	Спектральные данные
33	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₁₈ H ₁₂ Cl ₂ FN ₃ O ₃ S, 439,0; найдено, 440,0 (M+H). ¹ НЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,38 (с, 1H), 11,41 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 7,84 (с, 2H), 7,38-7,31 (м, 2H), 7,21-7,17 (м, 2H), 4,60 (д, J=7,6 Гц, 2H).
34	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₁₈ H ₁₂ Cl ₂ FN ₃ O ₃ S, 439,0; найдено, 439,0 (M-H). НЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,40 (с, 1H), 11,30 (с, 1H), 9,32 (т, J=6,2 Гц, 1H), 8,73 (с, 1H), 7,84 (с, 2H), 7,41-7,35 (м, 1H), 7,21-7,15 (м, 2H), 7,10-7,05 (м, 1H), 4,55 (д, J=6,4 Гц, 2H).
35	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₁ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O ₄ S, 464,0; найдено, 464,9 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,09 (с, 1H), 11,10 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,99 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,75 (м, 3H), 7,11-7,18 (м, 2H), 6,93 (д, J= 8Гц, 1H), 6,83 (т, J =7 Гц,

	1H), 3,77 (с, 3H), 3,45 (д, J= 5,2 Гц, 2H), 2,81 (м, 2H).
36	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₄ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₄ , 483,08; найдено, 482,1 (M-H). ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,01 (с, 1H), 11,20 (ушир.с, 1H), 8,68 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,88 (с, 2H), 7,78 (т, J=16,8 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8 Гц, 1H), 7,17 (т, J=14,8 Гц, 1H), 7,09 (д, J=6,8 Гц, 1H), 6,88 (д, J=8 Гц, 1H), 6,81 (т, J=14,4 Гц, 1H), 4,24 (т, J=12,8 Гц, 2H), 3,55 (с, 3H), 3,02 (т, J=12,4 Гц, 2H).
37	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₀ H ₁₂ Cl ₃ F ₃ N ₂ O ₄ S, 537,9; найдено, 538,8 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 13,09 (с, 1H), 11,31 (ушир.с, 1H), 9,04 (т, J=6,0 Гц, 1H), 7,81 (с, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,49-7,38 (м, 4H), 4,60 (д, J=5,6 Гц, 2H).
38	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₁ H ₁₄ Cl ₃ F ₃ N ₂ O ₄ S, 551,97; найдено, 553,0. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 13,19 (с, 1H), 11,33 (с, 1H), 8,66 (т, J=5,2 Гц, 1H), 7,80 (с, 2H), 7,54 (с, 1H), 7,46 (т, J=9,6 Гц, 1H), 7,39-7,32 (м, 3H), 3,54 (д, J=6,8 Гц, 2H), 2,96 (т, J=7,2 Гц, 2H).
39	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₁₈ H ₁₁ Cl ₂ N ₅ O ₃ S, 447,0; найдено, 448,0. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,77 (с, 1H), 11,25 (ушир.с, 1H), 9,62 (с, 1H), 8,72 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,88-7,92 (м, 3H), 7,47 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,79 (с, 2H).
40	LCMS (ES): m/z расщ. для C ₂₂ H ₁₃ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₃ , 508,03; найдено, 509,0 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 13,35 (ушир.с, 1H), 8,83 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 7,98 (ушир.с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,84-7,79 (м, 1H), 7,73-7,68 (м, 2H), 7,63-7,59 (м, 1H), 7,38 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H).
41	LCMS (ES): m/z расщ. для C ₂₂ H ₁₅ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₃ , 472,05; найдено, 471,0 (M-H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 13,60 (с, 1H), 8,85 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,87-7,83 (м, 1H), 7,46-7,40 (м, 2H), 7,36-7,34 (м, 1H), 7,27 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,20-7,14 (м, 1H), 6,17 (кв, J=7,2 Гц, 1H), 1,90 (д, J=7,2 Гц, 3H).
42	LCMS (ES): m/z расщ. для C ₂₁ H ₁₃ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₃ , 458,03; найдено, 459,0 (M+H), ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 13,56 (с, 1H), 8,84 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,87-7,83 (м, 1H), 7,51-7,48 (м, 2H), 7,42 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,23-7,18 (м, 2H), 5,24 (с, 2H).
43	LCMS (ES): m/z расщ. для C ₂₂ H ₁₃ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₃ , 508,03; найдено, 509,0 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,42 (с, 1H), 8,83 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,89-7,85 (м, 1H), 7,81 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,61-7,57 (м, 1H), 7,53-7,49 (м, 1H), 7,46 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,43 (с, 2H).
44	LCMS (ES): m/z расщ. для C ₂₁ H ₁₃ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₃ , 458,03; найдено 459,0 (M+H).

	¹ НЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 13,46 (с, 1H), 8,81 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,85-7,81 (м, 1H), 7,41-7,34 (м, 3H), 7,23-7,17 (м, 2H), 5,27 (с, 2H).
45	LCMS (ES): m/z расщ. для C ₂₇ H ₂₅ Cl ₂ N ₅ O ₃ 537,13; найдено, 538,1 (M+H). ¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,58 (с, 1H), 8,73 (д, J=7,6, Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,74-7,70 (м, 1H), 7,64 (с, 2H), 7,28-7,23 (м, 3H), 6,89 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,12 (с, 2H), 3,36 (с, 3H, скрытый под пиком влаги DMSO-d ₆), 3,09-3,06 (м, 2H), 2,48 (м, 2H скрыт под пиком растворителя DMSO-d ₆), 2,43-2,40 (м, 2H), 2,17 (с, 2H).
47	LCMS (ES): m/z расщ. для C ₂₃ H ₁₆ Cl ₂ FN ₃ O ₃ , 471,05; найдено, 472 (M-1). ¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO d ₆): δ 12,99 (с, 1H), 11,17 (с, 1H), 8,72 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,93 (с, 2H), 7,86 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,46-7,41 (м, 2H), 7,34 (д, J=10,4 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,19-7,15 (м, 1H), 6,22-6,20 (м, 1H), 1,88 (д, J=4,0 Гц, 3H).
48	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₃ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ O ₃ , 464,04; найдено, 465,0 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO d ₆): 12,82 (с, 1H), 11,09 (ушир.с, 1H), 8,63 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,86-7,77 (м, 4H), 7,73-7,67 (м, 2H), 7,52 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H).
49	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₂ H ₁₃ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₄ ; 524,03; найдено, 525,0 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 13,54 (с, 1H), 8,84-8,82 (м, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,85 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,6-7,4 (м, 4H), 7,33-7,32 (м, 1H), 5,29 (с, 2H).
50	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₂ H ₁₃ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₄ , 524,03; найдено 525,0 (M+1H) ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 13,46 (с, 1H), 8,81 (д, J=8,4 Гц, 2H), 8,59 (с, 2H), 8,07 (с, 2H), 7,82 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8 Гц, 1H), 7,40-7,34 (м, 2H), 5,26 (с, 2H).
51	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₃ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₅ S; 518,4; найдено, 519,9 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,74 (с, 1H), 11,08 (ушир.с, 1H), 8,65 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,94-7,97 (м, 1H), 7,83 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,75 (с, 2H), 7,50-7,60 (м, 2H), 7,42 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,13 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 3,44 (с, 3H).
52	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₃ H ₂₁ Cl ₂ N ₅ O ₃ , 485,13; найдено, 486,1 (M+H), 99,44% при 245 нм. ¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,85 (ушир.с, 1H), 8,73 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,83-7,80 (м, 3H), 7,78-7,70 (м, 1H), 7,38 (д, J= 8,0 Гц, 1H), 6,22 (д, J= 2,4 Гц, 1H), 5,246 (с, 2H), 1,49 (с, 9H).
53	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₃ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ O ₃ , 464,0; найдено, 465,0 (M+H). ¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,81 (с, 1H), 11,14 (ушир.с, 1H), 8,70 (д, J=8,0, 1H), 8,64 (с, 1H), 7,92-7,87 (м, 4H), 7,69-7,65 (м, 1H), 7,54-7,50 (м, 1H), 7,47 (д, J=8,0 Гц,

	1H), 7,40 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,46 (с, 2H).
54	LCMS (ES) m/z расщ.: C ₂₄ H ₁₈ Cl ₂ F ₂ N ₄ O ₃ , 504,06; найдено, 505,0 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆); δ 10,71 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,98 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,44-7,37 (м, 4H), 7,30 (т, J=8,0 Гц, 4H), 7,09, 6,97 (2с, 1H), 5,28 (с, 2H), 3,3 (с, 3H) при (область растворителя).
56	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₀ H ₁₅ Cl ₂ N ₅ O ₃ , 443,06; найдено, 444,1 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆); δ 12,96 (с, 1H), 11,17 (с, 1H), 8,69 (д, J= 7,6 Гц, 1H), 8,5 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,86 (м, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,41 (д, J= 7,6 Гц, 1H), 6,24 (д, J= 2,4 Гц, 2H), 5,2 (с, 2H), 3,74 (с, 3H).
57	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₁ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O ₃ ; 434,32 найдено, 434,1 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆); δ 13,12 (с, 1H), 11,15 (ушир.с, 1H), 8,68 (д, J=8 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,94 (с, 2H), 7,84 (т, J=8 Гц, 1H), 7,41 (д, J=8 Гц, 1H), 4,08-4,04 (м, 2H), 1,66-1,62 (м, 2H) и 1,01-0,97 (м, 9H).
58	LCMS (ES)m/z расщ. для C ₂₄ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₅ , 499,07; найдено, 498,1 (M-1). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆); δ 12,97 (ушир.с,1H), 11,15 (ушир.с, 1H), 8,71 (д, J= 8,4Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,91 (с, 2H), 7,85 (т, J= 8,4 Гц, 1H), 7,42-7,35 (м, 3H), 6,93 (д, J= 8,4 Гц, 2H), 5,20 (с, 2H), 4,80 (т, J= 5,6 Гц, 1H), 3,95 (т, J= 5,2 Гц, 2H), 3,70-3,66 (м, 2H).
59	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₃ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₅ S, 517,03; найдено, 516,0 (M-1). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆); δ 12,84 (с, 1H), 11,17 (ушир.с, 1H), 8,71 (д, J= 8,0 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 7,93-7,86 (м, 5H), 7,64 (д, J= 8,4, Гц, 2H), 7,45 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 3,19 (с, 3H). Чистота 98,2% при 245 нм.
60	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₃ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₅ S, 517,03; найдено 518,0 (M+H), 98,02% при 254 нм. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆); δ 12,88 (с, 1H), 11,17 (ушир.с, 1H), 8,72-8,70 (м, 2H), 8,02 (с, 1H), 7,90-7,85 (м, 4H), 7,74 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,65 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,0Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 3,21 (с, 3H).
61	LCMS (ES) - m/z расщ. для C ₂₀ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₃ , 434,09; найдено, 435,1 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,72 (с, 1H), 8,83 (д, J= 8 Гц,1H), 8,47 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,84 (т, 1H), 7,40(д,=7,8 Гц, 1H), 4,07-4,02 (м, 2H), 1,66-1,62 (м, 2H), 1,01 (с, 9H).
62	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₂ H ₂₀ Cl ₂ N ₆ O ₃ 486,10; найдено, 487,1 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ13,5 (с, 1H), 8,8 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,4 (с, 1H), 8,1 (с, 1H), 7,8 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,7 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,4 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,2 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,2 (с, 2H), 1,5 (с, 9H).

63	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₆ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₅ S, 572,07; найдено 573,0 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 13,01 (с, 1H), 11,17 (с, 1H), 8,70 (д, J=8 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,93 (с, 2H), 7,85 (т, J=8,2 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,02 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,18 (с, 2H), 3,76 (с, 4H), 3,08 (с, 4H).
64	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₄ H ₁₆ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₄ ; 537,05; найдено, 538,0 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 12,8 (с, 1H), 11,13 (с, 1H), 8,67 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,8-7,9 (м, 3H), 7,3-7,4(м,4H),7,13 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 3,35 (с, 3H).
65	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₃ H ₁₄ F ₂ N ₄ O ₃ , 523,03; найдено 524,0 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,39 (ушир.с, 1H), 10,54 (с, 1H), 8,74 (д, J= 8 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,92 (т, J=8 Гц, 1H), 7,52-7,43 (м, 3H), 7,40-7,32 (м, 2H), 7,27 (д, J=6,8 Гц,1H), 7,16 (д, J=8 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H).
66	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₂ H ₁₃ Cl ₂ N ₅ O ₃ , 465,04; найдено 466,0 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 13,40 (с, 1H), 8,77 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,06- 7,81 (м, 2H), 7,66-7,62 (м, 1H), 7,50-7,37 (м, 3H), 5,38 (с, 2H).
67	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₃ H ₁₅ Cl ₂ N ₅ O ₃ , 479,06; найдено, 480,1 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,01 (с, 1H), 12,98 (с, 1H), 8,68 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,93 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,88 (с, 2H), 7,85-7,81 (м, 1H), 7,50 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,41 (д, J =8,4 Гц, 1H), 7,37-7,33 (м, 1H), 7,16-7,12 (м, 1H), 5,62 (с, 2H).
68	LCMS (ES): m/z расщ. для C ₂₄ H ₁₄ ClF ₃ N ₄ O ₃ , 498,07; найдено, 499,0 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,85 (с, 1H), 8,67-8,66 (м, 2H), 8,12 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,07 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,87-7,83 (м, 2H), 7,68-7,66 (м, 2H), 7,60-7,56 (м, 1H), 7,42 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H).
69	LCMS (ES) m/z расщ. C ₂₁ H ₁₄ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₄ , 499,0; найдено, 498,0 (M-H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,0 (с, 1H), 11,17 (с, 1H), 9,82 (т, J=8,0 Гц, 1H), 9,08-9,06 (м, 1H), 8,43-8,41 (м, 1H), 7,92 (с, 2H), 7,72-7,69 (м, 1H), 7,44-7,37 (м, 4H), 4,64 (д, J=8,0 Гц, 2H).
70	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₄ H ₁₃ Cl ₂ F ₆ N ₃ O ₄ , 591,08; найдено 591,9 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,15 (ушир.с, 1H), 11,18 (с, 1H), 8,86 (д, J= 8 Гц, 1H), 8,03 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,82 (с, 2H), 7,65 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,46-7,42 (м, 2H), 7,34-7,27 (м, 2H) ,5,45 (д, J= 23,6 Гц, 2H).
71	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₀ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₃ , 408,1; найдено 409,2 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,39 (с, 1H), 11,07 (с, 1H), 8,77 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,48 (д, J=8 Гц, 1H), 7,86 (с, 2H), 7,79 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,54 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,20 (т, J=7,2 Гц, 1H), 3,40-3,41 (м, 2H), 1,51-1,47 (м, 2H), 0,948 (с, 9H).

72	LCMS (ES) m/z рассч. для C ₂₂ H ₁₃ Cl ₂ N ₅ O ₃ , 484,05; найдено 485,1 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 13,61 (с, 1H), 8,77 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,624 (д, J=3,2 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,83-7,81 (м, 2H), 7,39-7,37 (м, 2H), 7,21 (м, 2H), 1,68 (с, 2H), 1,56 (с, 2H).
73	LCMS (ES) m/z рассч. для C ₂₁ H ₁₄ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₄ , 499,03; найдено 500,0 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,35 (с, 1H), 11,08 (с, 1H), 9,41 (т, J=5,6Гц, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,52 (д, J=4,8Гц, 1H), 7,73 (д, J=4,8Гц, 2H), 7,53 (д, J=7,2Гц, 1H), 7,43-7,39 (м, 1H), 7,35-7,30 (м, 3H), 4,55 (д, J=5,6Гц, 2H).
74	LCMS (ES) m/z C ₂₄ H ₁₆ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₄ , рассч. 537,05; найдено 536,0 (M-H). ¹ HЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆); δ 12,91 (с, 1H), 11,16 (с, 1H), 8,69 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,90-7,80 (м, 3H), 7,56-7,53(м, 2H), 7,40-7,35 (м, 3H), 6,22-6,18 (м, 1H), 1,87-1,86 (м, 3H).
75	LCMS (ES): m/z рассч. для C ₂₂ H ₁₃ ClF ₄ N ₄ O ₃ ; 508,03 найдено 509,0, (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,81 (с, 1H), 11,12(с, 1H), 8,70-8,68(м, 2H), 8,57(с, 1H), 8,28(д, J=8 Гц, 1H), 7,91-7,84(м, 3H), 7,59-7,56(м, 1H), 7,48(д, J=8 Гц, 1H) и 5,60 (с, 2H).
76	LCMS (ES)m/z рассч. для C ₂₅ H ₁₆ Cl ₂ FN ₅ O ₃ 523,06; найдено, 524,1 (M+H), ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,0 (с,1H), 11,14 (с,1H), 8,7 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,61 (с, 2H), 7,95 (с, 2H), 7,89-7,83 (м, 2H), 7,67 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,54-7,48 (м, 1H), 7,43 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,13 (т, J= 10,0 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H).
77	LCMS (ES) m/z рассч. для C ₂₅ H ₁₇ Cl ₂ N ₅ O ₃ ; 505,07; найдено, 506,1 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,96 (с, 1H), 11,15 (с, 1H), 8,71 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,48-8,44 (м, 1H), 7,92-7,85 (м, 2H), 7,76 (д, J=7,6 Гц, 3H), 7,49-7,44 (м, 3H), 7,29 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,59 (д, J= 2,4 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H).
78	LCMS (ES) m/z рассч. для C ₂₈ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₃ , 515,08; найдено 516,0 (M+H), ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,81 (с, 1H), 11,16 (с, 1H), 8,72 (д, J=7,6, 1H), 8,1 (с, 1H), 7,90-7,87 (м, 3H), 7,46-7,38 (м, 8H), 7,32-7,30 (м, 4H).
79	LCMS (ES) m/z рассч. C ₂₂ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ O ₅ S,518,02; найдено, 519,0(M+1). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO d ₆) δ 13,3 (с, 1H), 8,83 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,02-8,05 (с, 2H), 7,88 (ушир.с, 1H), 7,59-7,67 (м, 2H), 7,48 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,19 (д, J=6 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 3,56 (с, 3H).
80	LCMS (ES) m/z рассч. для C ₂₁ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ O ₃ , 440,04; найдено, 441,1 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,87 (с, 1H), 8,68-8,65 (м, 3H), 8,50-8,46 (м, 1H), 7,92-7,79 (м, 4H), 7,41-7,35 (м, 2H), 5,28 (с, 2H).

81	LCMS (ES) m/z рассч. для C ₂₃ H ₁₃ Cl ₃ F ₃ N ₃ O ₄ ; 556,9 найдено 558,0, (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,83 (с, 1H), 11,21 (с, 1H), 8,71-8,68 (м, 2 H), 8,04 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,86 (с, 2H), 7,52-7,32 (м, 4H), 5,36 (с, 2 H).
82	LCMS (ES) m/z рассч. для C ₂₂ H ₁₃ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₃ , 508,03; найдено, 509,0 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO d ₆): 12,77 (с, 1H), 11,13 (с, 1H), 8,72-8,66 (м, 2H), 8,60 (с, 1H), 7,92-7,88 (м, 1H), 7,84 (с, 2H), 7,74-7,63 (м, 2H), 7,5-7,48 (м, 1H), 5,50 (с, 2H).
83	LCMS (ES) m/z, C ₂₆ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₅ S, рассч. 572,07, найдено; 571,1 (M-H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆); δ 12,99 (с, 1H), 11,15 (ушир.с, 1H), 8,72 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,90-7,85 (м, 3H), 7,45 (д, J =7,2 Гц, 1H), 7,38-7,30 (м, 2H), 7,14-7,13 (м, 2H), 5,40 (с, 2H), 3,37 (ушир.с, 4H), 3,25 (ушир.с, 4H).
84	LCMS (ES) m/z рассч. для C ₂₆ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₄ 524,1; найдено, 525,1 (M+1). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,0 (с, 1H), 11,15 (с, 1H), 8,7 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,89-7,84 (м, 3H), 7,44 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,33-7,31 (м, 2H), 7,11-7,10 (м, 2H), 5,36 (с, 2H), 3,78 (ушир.с, 4H), 2,91 (ушир.с, 4H).
85	LCMS (ES) m/z рассч. для C ₂₆ H ₂₄ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₅ , 585,10; найдено 584,10 [M - H]; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 11,93 (с, 1H), 10,21 (ушир.с, 1H), 9,36 (ушир.с, 1H), 8,28 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,8 (ушир.с, 2H), 7,30- 7,52 (м, 5H), 7,19 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,55 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,43(м, 2H), 3,52 (м, 2H), 2,88 (с, 6H).
86	LCMS (ES) m/z рассч. для C ₂₄ H ₁₉ Cl ₂ F ₃ N ₂ O ₆ , 558,06; найдено, 557,0 (M-H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO d ₆): δ 11,78 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,18 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,04 (с, 2H), 7,51 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,42-7,31 (м, 4H), 7,21 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,56 (д, J=5,6 Гц, 2H), 4,07 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,75 (с, 2H).
87	LCMS (ES) m/z рассч. для C ₂₂ H ₁₃ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₄ , 524,03; найдено, 525,1 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆); δ 12,79 (с, 1H), 11,16 (ушир.с, 1H), 8,68 (д, J=8 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,27 (д, J= 4 Гц, 1H) 7,92 (д, J= 8 Гц, 1H), 7,85 (т, J= 8 Гц, 3H), 7,44-7,37 (м, 2H), 5,28 (с, 2H).
88	LCMS (ES) m/z рассч. для C ₂₄ H ₁₆ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₄ , 537,05; найдено, 538,1 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ, 12,86 (с, 1H), 11,13 (с, 1H), 8,62 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,86 (с, 2H), 7,76 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,50-7,42 (м, 2H), 7,39-7,34 (м, 2H), 5,36 (с, 2H), 3,45 (с, 3H*) [3 метиловый протон сливается с пиком растворителя DMSO.].
89	LCMS (ES) m/z рассч. для C ₂₅ H ₁₈ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₄ , 551,06; найдено 552,10 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ, 12,86 (с, 1H), 11,11 (с, 1H), 8,62 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,86

	(с, 2H), 7,76 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,50-7,42 (м, 2H), 7,39-7,34 (м, 2H) 5,36 (с, 2H), 3,45 (с, 3H*) [6 метиловый протон сливается с пиком растворителя DMSO.].
90	LCMS (ES) m/z расщ. для C22H12Cl3F3N4O4, 557,99; найдено 559,01 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ, 13,41 (с, 1H), 11,12(с, 1H*) пик гидроксильного протона 8,80 (д, J=9,2Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,02 (т, J=12,0Гц, 2H), 7,43-7,34 (м, 4H), 5,31 (с, 2H).
91	LCMS (ES) m/z расщ. для C23H15Cl2F3N4O4, 538,04; найдено 539,01 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ, 13,45 (с, 1H), 8,74(д, J=8,4Гц, 1H), 8,58 (с,1H), 8,09 (с, 1H), 7,74 (д, J=8,8Гц, 1H), 7,49-7,42(м, 2H), 7,39-7,32 (м, 2H), 5,33(с, 2H) 3,44(с, 3H*) [3 метиловый протон сливается с пиком растворителя DMSO.].
92	LCMS (ES) m/z расщ. для C22H13Cl2F3N4O4, 524,03; найдено, 525,1 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆); δ 12,96 (с, 1H), 11,31 (ушир.с, 1H), 8,86 (д, J= 6 Гц, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,54 (д, J= 5,6 Гц, 1H) 7,88 (с, 2H), 7,50-7,35 (м, 4H), 5,36 (с, 2H).
93	LCMS (ES)m/z расщ. для C24H16Cl2F3N3O5 553,04; найдено,554,0 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,9 (с, 1H), 11,1 (с, 1H), 8,54 (д, J=8 Гц, 1H), 7,88 (с, 2H), 7,85-7,81 (м, 1H), 7,44-7,30 (м, 4H), 7,29-7,23 (м, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,56 (с, 3 H).
94	LCMS (ES) m/z расщ. для C24H16Cl2F3N3O4, 537,05; найдено, 538,1 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,91 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,97 (с, 2H), 7,75 (д, J= 8,8 Гц, 1H), 7,57 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 7,43-7,29 (м, 3H), 7,17 (д, J= 7,2 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 2,22 (с, 3H).
95	LCMS (ES) m/z расщ. для C22H13Cl2F3N4O5, 540,02; найдено 541,0 (M+H). Чистота: 99,27% при 240 нм. ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,70 (с, 1H), 12,28 (с, 1H), 11,33 (с, 2H), 8,51 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,28 (д, J=6 Гц, 1H), 7,84 (с, 2H), 7,39-7,35 (м, 3H), 5,16 (с, 2H).
96	LCMS (ES): m/z расщ. для C23H15Cl2F3N4O4; 538,04 найдено, 539,1 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,98 (с, 1H), 11,33 (с, 1H), 8,86 (д, J=5,6Гц, 1H), 8,52 (д, J=5,6Гц, 1H), 7,94-7,84 (м, 2H), 7,49-7,48 (м, 2H), 7,38-7,33 (м, 1H), 7,21-7,20 (м, 1H), 5,46 (с, 2H), 2,55(с, 3H).
97	LCMS (ES) m/z расщ. C20H13Cl2N3O3S, 445,01; найдено, 446,0(M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO d ₆) δ 11,13 (с, 1H), 10,60 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 7,87 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,83 (с, 2H), 7,37 (д, J=4,4 Гц, 5H), 5,29 (с, 2H).
98	LCMS (ES) m/z расщ. C19H12Cl2N4O3S, 446,00; найдено, 446,8 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO d ₆) δ11,4 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,99 (с, 1H),

	7,37 (д, J=5,6 Гц, 5H), 5,30 (с, 2H).
99	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₀ H ₁₅ Cl ₂ N ₅ O ₃ , 443,06; найдено 443,8 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 11,01 (с, 1H), 10,49 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,98 (с, 2H), 7,36-7,28 (м, 5H), 5,13 (с, 2H), 3,89 (с, 3H).
100	LCMS (ES)m/z расщ. для C ₂₃ H ₁₅ Cl ₂ N ₅ O ₃ ; 479,06; найдено, 480,1 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,09 (с, 1H), 8,75 (с, 1 H), 8,67-8,62 (м, 2 H), 8,19 (с, 1 H), 8,05 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,94 (с, 2 H), 7,82-7,79 (м, 1 H), 7,37 (д, J= 8 Гц, 1H), 7,31-7,28 (м, 1H), 6,95-6,90 (м, 1 H), 6,51 (с, 1 H), 5,40 (с, 2 H).
101	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₄ H ₁₅ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₃ ,535,30; найдено 535,1 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 13,46 (с, 1H), 8,97 (д, J =8,4 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,91 (т, J=8 Гц, 1H), 7,51-7,46 (м, 2H), 7,33-7,25 (м, 3H), 3,15 (с, 2H), 2,58 (с, 2H), 1,78 (д, J=6,4, 1H), 1,61 (с, 1H).
102	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₄ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₃ ; 465,06; найдено, 465,9 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ: 13,23 (с, 1H), 11,17 (с, 1H), 8,72 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,98 (с, 2H), 7,85 (т, J=8,4 Гц, 1H),7,4-7,5(м, 3H), 7,35 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,27 (т, J=7,2 Гц, 1H), 3,35 (м, 2H), 1,6-1,8 (м, 2H).
103	LCMS (ES) m/z расщ. C ₂₁ H ₁₂ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₄ S, 528,99; найдено, 530,1(M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO d ₆) δ 11,12 (с, 1H), 10,53 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,81 (с, 2H), 7,49-7,42 (м, 2H), 7,377 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,27 (д, J=6,8 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H).
104	LCMS (ES) m/z расщ. C ₂₀ H ₁₁ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₄ S, 529,98; найдено,531,0 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO d ₆) δ11,37 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,48-7,43 (м, 2H), 7,39 (м, 1H), 7,26-7,24 (м, 1H), 5,36 (с, 2H).
105	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₆ H ₁₉ Cl ₂ N ₅ O ₃ ; 519,0 найдено, 520,2 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO d ₆); δ 12,81 (с, 1H), 11,17 (ушир.с, 1H), 8,68-8,67 (м, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,84-7,82 (м, 3H), 7,49-7,34 (м, 5H), 7,24-7,22 (м, 1H), 6,36 (с, 1H), 5,07 (с, 2H), 3,82 (с, 3H).
106	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₂ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ O ₅ S, 518,3; найдено, 519,1 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO d ₆); δ 12,92 (с, 1H), 8,72 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,98-7,92 (м, 1H), 7,91-7,89 (м, 1H), 7,71-7,65 (м, 2H), 7,51-7,49 (м, 3H), 7,04-7,01 (м, 1H), 5,68 (с, 2H), 5,52 (с, 2H).
107	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₁₉ H ₁₄ Cl ₂ N ₆ O ₃ 444; найдено, 445,2 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO d ₆); δ 10,05 (ушир.с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,79 (ушир.с, 1H), 7,35-7,29 (м, 5H), 5,18 (с, 2H), 3,84 (с, 3H).

108	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₃ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ O ₃ , 466,0; найдено, 467,1 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ; 13,32 (с, 1H), 8,51 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,18-8,15 (м, 2H), 7,76-7,21 (м, 1H), 7,57 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,32-7,22 (м, 3H), 2,92-2,90 (м, 2H), 1,72-1,70 (м, 1H), 1,63-1,61 (м, 1H).
109	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₃ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ O ₃ , 466,06; найдено, 467,2 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ; 13,34 (с, 1H), 8,61 (д, J= 8,0 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,1 (ушир.с, 1H), 7,78-7,72 (м, 2H), 7,59-7,58 (м, 2H), 7,34-7,24 (м, 4H), 2,93-2,92 (м, 2H), 1,76-1,10 (м, 1H), 1,66-1,61 (м, 1H).
110	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₆ H ₁₇ Cl ₂ N ₅ O ₃ , 517,0; найдено 518,1 (M+H), ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 13,45 (с, 1H), 8,80 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,70-8,69 (м, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,96 -7,94 (м, 1H), 7,82 (т, 1H), 7,73-7,71 (м, 1H), 7,51-7,48 (м, 1H), 7,44-7,39 (м, 4H), 7,38-7,19 (м, 1H), 5,37 (с, 2H).
111	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₇ H ₁₈ Cl ₂ N ₄ O ₃ , 516,0; найдено 517,1 (M+H), ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆); δ 12,86 (с, 1H), 11,10 (ушир.с, 1H) 8,68-8,66 (м, 2H), 8,37 (с, 1H), 7,93,7,90 (м, 1H), 7,84-7,81 (м, 2H), 7,66-7,64 (м, 1H), 7,50-7,48 (м, 1H), 7,42-7,21 (м, 3H), 7,19-7,06 (м, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,93(с, 1H) 5,41 (с, 2H).
112	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₅ H ₁₅ Cl ₂ F ₆ N ₃ O ₄ , 605,03; найдено 604,1 (M-H), ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆); δ 12,46 (с, 1H), 11,18 (ушир.с, 1H) 8,77 (д, J =8,8 Гц, 1H), 7,92 (д, J =8,8 Гц, 1H), 7,83 (с, 2H), 7,46-7,43 (м, 2H), 7,33-7,24 (м, 2H), 5,40 (с, 2H), 2,68 (с, 3H).
113	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₃ H ₁₅ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₅ , 554,04; найдено 553,0 (M-H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 13,55 (с, 1H), 8,65 (д, 8 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,80 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,38 (с, 2H), 7,29 (с, 2H), 7,23-7,21 (м, 1H), 5,24 (с, 2H), 3,54 (с, 3H).
114	LCMS (ES): m/z расщ. для C ₁₈ H ₁₃ Cl ₂ FN ₄ O ₃ S, 454,01; найдено 455,1 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- d ₆): δ 12,32 (с, 1H), 8,37 (м, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,35-7,33 (м, 1H), 7,24 -7,18 (м, 3H), 4,62 (д, J= 5,6 Гц, 2H), 2,62 (с, 3H).
115	LCMS (ES): m/z расщ. для C ₁₉ H ₁₅ Cl ₂ FN ₄ O ₃ S, 468,02; найдено 469,1 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- d ₆): δ 11,91 (с, 1H), 8,38 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,54 (т, J= 8 Гц, 1H), 7,33-7,21 (м, 1H), 7,23-7,18 (м, 3H), 5,45 (м, 1H), 2,59 (м, 3H), 1,54-1,53 (м, 3H).
116	LCMS (ES): m/z расщ. для C ₂₅ H ₁₆ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₃ , 533,05; найдено 532,1 (M-H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- d ₆): δ 12,85 (ушир.с, 1H), 11,23 (с, 1H), 8,83 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 7,97 (с, 2H), 7,93 (т, J= 8Гц, 1H), 7,52 (д, J= 8 Гц, 1H), 7,38-7,23 (м, 5H),

	3,18-3,17 (м, 1H), 2,65-2,48 (м, 1H), 1,84-1,79 (м, 1H), 1,68-1,62 (м, 1H).
117	LCMS (ES): m/z расщ. для C ₂₄ H ₁₇ Cl ₂ N ₅ O ₃ , 493,07; найдено 492,1 (M-H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 13,01 (с, 1H), 11,16 (с, 1H), 8,70 (д, J= 8 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 7,97 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 7,88-7,81 (м, 3H), 7,63 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,44-7,39 (м, 2H), 7,20 (т, J= 7,6 Гц, 1H), 5,63 (м, 2H), 3,94 (с, 3H).
118	LCMS (ES): m/z расщ. для C ₂₁ H ₁₄ Cl ₂ F ₃ N ₅ O ₄ , 527,04; найдено 528,1 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- d ₆): δ 11,00 (с, 1H), 10,47 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,93 (с, 2H), 7,41-7,32 (м, 3H), 7,13 (д, 6,8 Гц, 1 H), 5,18 (с, 2H), 3,88 (с, 3 H).
119	LCMS (ES): m/z расщ. для C ₂₀ H ₁₃ Cl ₂ F ₃ N ₆ O ₄ , 528,03; найдено 529,1 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- d ₆): δ 10,08 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,47-7,40 (м, 2H), 7,37-7,33 (м, 1H), 7,20-7,17 (м, 2 H), 5,25 (с, 2H), 3,92 (с, 3 H).
120	LCMS (ES): m/z расщ. для C ₂₀ H ₁₈ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₄ , 491,06; найдено 490,1 (M-H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 11,34 (с, 1H), 8,10 (ушир.с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,43-7,33 (м, 4H), 5,1- 4,69 (ушир.с, 1H), 4,47-4,37 (м, 2H), 3,00 (с, 1H), 2,09 (м, 2H), 1,63-1,61 м, 3 H), 1,47-1,43 (м, 2H); Чистота: 98,16% при 240 нм.
121	LCMS (ES) m/z расщ. C ₂₅ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₃ , 479,08; найдено, 479,8(M+1); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO d ₆) δ 12,94 (с, 1H), 11,13 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,79 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,89 (с, 2H), 7,82-7,86 (м, 1H), 7,41 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,29-7,37 (м, 4H), 7,20-7,23 (м, 1H), 5,33 (кв, J=9,2 Гц, 1H), 4,20 (кв, J=9,2 Гц, 1H), 2,35-2,6 (м, 3H), 1,94-2,03 (м, 1H).
122	LCMS (ES) m/z расщ. C ₂₁ H ₁₃ Cl ₃ N ₄ O ₃ , 474,01; найдено, 475,0 (M+1); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO d ₆) δ 12,79 (с, 1H), 11,3 (с, 1H), 8,71 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,37-8,39 (м, 1H), 7,84-7,90 (м, 3H), 7,7 (дд, J ₁ =1,6 Гц, J ₁ =6,0 Гц, 1H), 7,39-7,47 (м, 2H), 5,33 (с, 2H).
123	LCMS (ES) m/z расщ. C ₂₇ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₄ , 538,12; найдено, 539,1 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 12,89 (с, 1H), 8,90 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,04 (с, 2H), 7,83-7,79 (м, 1H), 7,49-7,41 (м, 5H), 6,53-6,50 (м, 1H), 3,97-3,91 (м, 1H), 3,85 (ушир.с, 4H), 3,62-3,57 (м, 1H), 3,20 (с, 2H), 3,04 (ушир.с, 2H), 2,37-2,34 (м, 1H).
124	LCMS (ES) m/z расщ. C ₂₂ H ₁₃ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₄ , 524,03; найдено, 525,0 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO d ₆) δ 8,76 (с, 1H), 8,52 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,18 (ушир.с, 1H), 8,04 (с, 2H), 7,66 (ушир.с, 1H), 7,51-7,48 (м, 1H), 7,47-7,39 (м, 2H), 7,37 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H).
125	LCMS (ES) m/z расщ. C ₂₀ H ₁₁ Cl ₂ F ₆ N ₃ O ₄ S, 572,98; найдено, 572,0 (M-H); ¹ H

	ЯМР (400 МГц, DMSO d6) δ 12,58 (с, 1H), 11,4 (ушир.с, 1H), 9,42 (ушир.с, 1H), 7,85 (с, 2H), 7,38-7,36 (м, 4H), 4,60 (д, J=6,4 Гц, 2H).
126	LCMS (ES) m/z расщ. C ₂₀ H ₁₆ Cl ₂ FN ₃ O ₃ S, 467,03; найдено, 468,0 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO d6) δ 11,75 (с, 1H), 8,71 (ушир.с, 1H), 7,96 (ушир.с, 2H), 7,47-7,44 (м, 1H), 7,32-7,28 (м, 1H), 7,21-7,17 (м, 2H), 5,42-5,40 (м, 1H), 2,95 (с, 3H), 1,52 (ушир.с, 3H).
127	LCMS (ES) m/z расщ. C ₁₉ H ₁₆ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₄ , 477,05; найдено, 478,1 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO d6 при 90°C) δ 8,15 (ушир.с, 1H), 7,79 (ушир.с, 1H), 7,39-7,27 (м, 4H), 4,75-4,69 (м, 1H), 4,33 (ушир.с, 2H), 3,77 (ушир.с, 2H), 2,05 (ушир.с, 1H), 1,94-1,89 (м, 3H).
128	LCMS (ES) m/z расщ. C ₂₀ H ₁₇ Cl ₂ F ₃ N ₂ O ₄ , 476,05; найдено, 477,1(M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO d6 при 90°C) δ 10,26 (с, 1H), 8,18 (ушир.с, 1H), 7,49 (ушир.с, 2H), 7,40-7,29 (м, 4H), 4,51-4,58 (м, 1H), 4,41-4,30 (м, 2H), 3,65-3,52 (м, 2H), 2,25-2,19 (м, 1H), 1,99-1,89 (м, 3H).
129	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₀ H ₁₂ Cl ₃ N ₅ O ₃ 475,00; найдено 476,0 (M+H), ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6): δ 13,46 (с, 1H), 8,84 (д, J=8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,38-8,37 (м, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,87 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,75 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,47-7,40 (м, 2H), 5,31 (с, 2H)
130	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₁ H ₁₃ Cl ₂ FN ₄ O ₃ , 458,03; найдено 459,1 (M+H), ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6): δ 12,74 (с, 1H), 11,21 (с, 1H), 8,69 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,87-7,77 (м, 4H), 7,43 (д, J=8 Гц, 2H), 5,47 (с, 2H).
131	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₃ H ₁₅ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₄ , 538,04; найдено 539,0 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6): δ 11,24 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,78 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,56 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,46-7,39 (м, 2H), 7,36-7,32 (м, 1H), 7,22-7,20 (м, 1H), 5,25 (с, 2H), 2,25 (с, 3H);
132	LCMS (ES): m/z расщ. для C ₂₃ H ₁₃ Cl ₂ F ₄ N ₃ O ₄ , 541,02; найдено, 542,1 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6): δ 12,59 (с, 1H), 11,16 (с, 1H), 8,64 (с, 2H), 7,84-7,77 (м, 3H), 7,46-7,35 (м, 4H), 5,34 (с, 2H)
133	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₂ H ₁₂ Cl ₂ F ₄ N ₄ O ₄ , 542,02; найдено, 543,0 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6): δ 13,28 (с, 1H), 8,80- 8,77 (м, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,77 (т, J=9,6 Гц, 1H), 7,48-7,38 (м, 4H), 5,32 (с, 2H)
134	LCMS (ES):m/z расщ. для C ₂₀ H ₁₈ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₄ , 491,06; найдено, 492,1(M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6): δ 11,57 (ушир.с, 1H), 8,34-8,32 (м, 2H), 7,92 (с, 1H), 7,36-7,27 (м, 3H), 7,19-7,15 (м, 1H), 4,45-4,23 (м, 3H), 2,87-2,81 (м, 1H), 2,00-1,91

	(м, 2H), 1,75-1,60 (м, 4H)
137	LCMS (ES): m/z рассч. для C ₂₁ H ₁₃ Cl ₂ FN ₄ O ₃ , 572,0; найдено 459,1(M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,72 (с, 1H), 11,09 (ушир.с, 1H), 8,62 (д, J= 8,0 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,11 (д, J= 8,0 Гц, 1H), 7,88-7,74 (м, 4H), 7,37 (д. J=8,0 Гц, 1H), 7,26-7,3 (м, 1H), 5,27 (с, 2H)
138	LCMS (ES): m/z рассч. для C ₂₀ H ₁₂ Cl ₂ FN ₅ O ₃ , 459,03; найдено 460,1(M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 13,49 (с, 1H), 8,83-8,81 (м, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,18-8,22 (м, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,97-7,95 (м, 1H), 7,88-7,84 (м, 1H), 7,44 (д. J=7,6 Гц, 1H), 7,38-7,34 (м, 1H), 5,28 (с, 2H)
140	LCMS (ES): m/z рассч. для C ₂₀ H ₁₂ Cl ₂ FN ₅ O ₃ , 459,03; найдено 460,1 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 13,39 (с, 1H), 8,81 (д, J=8 Гц, 1H), 8,52 (с, 2H), 8,29 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,87-7,77 (м, 2H), 7,44-7,40 (м, 2H), 5,45 (с, 2H)
141	LCMS (ES): m/z рассч. для C ₂₄ H ₁₇ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₄ , 552,06; найдено, 553,0 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 13,43 (с, 1H), 8,72 (д, J=8Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,73 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,48-7,45 (м, 2H), 7,37- 7,33 (м, 1H), 7,07 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 2,45 (с, 6H)
142	LCMS (ES): m/z рассч. для C ₂₄ H ₁₇ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₃ , 536,06; найдено 537,1 [M+H]. ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,75 (с, 1H), 11,1 (с, 1H), 8,6-8,67 (м, 1H), 8,59 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,85-7,83 (м, 2H), 7,76 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,65-7,63 (м, 2H), 5,57 (с, 2H). 2,36 (с, 6H)
143	LCMS (ES): m/z рассч. для C ₂₁ H ₁₃ Cl ₃ N ₄ O ₃ , 474,01; найдено 475,0 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,46 (ушир.с, 1H), 8,74 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,38 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,01 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,78 (т, J=8 Гц, 1H), 7,60 (с, 2H), 7,38 (т, J=5,2 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8 Гц, 1H), 5,49 (с, 2H)
144	LCMS (ES): m/z рассч. для C ₂₁ H ₂₀ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₄ , 505,08; найдено, 506,1 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 11,65 (с, 1H), 8,19-8,13 (м, 2H), 7,19 (с, 1H), 7,24-7,18 (м, 3H), 6,81-6,77 (м, 1H), 4,40-4,35 (м, 1H), 4,15- 4,09 (м, 1H), 3,96-3,94 (м, 1H), 1,86- 1,71 (м, 2H), 1,71 (ушир.с, 2H) 1,53-1,50 (м, 1H), 1,39-1,30 (м, 2H), 1,24-1,18 (м, 2H).
145	LCMS (ES): m/z рассч. для C ₂₁ H ₂₀ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₄ , 505,08; найдено, 506,1 (M+H), ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 11,88 (с, 2H), 8,44 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,15 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,33-7,25 (м, 3H), 7,18-6,93 (м, 1H), 4,30 (д, J=4 Гц, 2H), 4,28-4,13 (м, 1H), 2,80-2,65 (м, 1H), 2,05-2,01 (м, 1H), 2,00-1,87 (м, 1H), 1,80-1,50 (м, 3H), 1,48-1,39 (м, 1H), 1,22 (с, 1H).

146	LCMS (ES): m/z рассч. для C ₂₄ H ₁₇ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₃ , 536,06; найдено, 537,1 (M+H), 98,67% при 240 нм. ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,80 (с, 1H), 11 (ушир.с, 1H), 8,68 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,55 (д, J=8 Гц, 1H), 8,28 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,82 (с, 2H), 7,73 (д, J=12 Гц, 1H), 7,59-7,56 (м, 1H), 5,66 (с, 2H), 2,55 (с, 6H).
147	LCMS (ES): m/z рассч. для C ₂₃ H ₁₆ Cl ₂ F ₃ N ₅ O ₃ , 537,06; найдено, 538,1 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 13,30 (с, 1H), 8,71-8,69 (м, 2H), 8,03 (с, 1H), 7,71 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,62 -7,60 (м, 2H), 5,52 (с, 2H), 2,65-2,48 (м, 6H)
148	LCMS (ES): m/z рассч. для C ₂₀ H ₁₂ Cl ₃ N ₅ O ₃ 475,1; найдено 476,1 (M+H), ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 13,40 (с, 1H), 8,83 (д, J=8 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,38 (д, J=3,2 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,03 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,86 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,38 (т, J=4,8 Гц, 1H), 5,48 (с, 2H)
149	LCMS (ES): m/z рассч. для C ₂₅ H ₁₆ Cl ₂ F ₅ N ₃ O ₄ , 587,04; найдено, 588,0 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO d ₆): δ 12,58 (с, 1H), 11,15 (с, 1H), 8,72 (д, J=8 Гц, 1H), 7,88-7,83 (м, 3H), 7,44-7,37(м, 2H), 7,31-7,27 (м, 1H), 7,18-7,05 (м, 2H), 5,46 (с, 2H), 2,55 (с, 3H)
150	LCMS (ES): m/z рассч. для C ₂₃ H ₁₄ Cl ₂ F ₄ N ₄ O ₄ , 556,03; найдено, 557,1 (M+H), ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,24 (с, 1H), 8,78-8,74 (м, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,75 (т, J=9,6 Гц, 1H), 7,40 (т, J=4,8 Гц, 2H), 7,35-7,30 (м, 1H), 7,14-7,12 (м, 1H), 5,42 (с, 2H), 2,44 (с, 3H)
151	LCMS (ES) m/z рассч. для C ₂₅ H ₁₈ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₃ , 535,07; найдено, 536,01 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,81 (с, 1H), 8,59 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,86 (д, J=6,4 Гц, 3H), 7,76 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,60-7,54 (м, 2H), 7,05 (д, J =7,6 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 2,67 (с, 6H)
152	LCMS (ES) m/z рассч. C ₂₅ H ₁₇ Cl ₂ F ₄ N ₃ O ₄ , 569,05; найдено, 570,0 (M+1); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,71 (с, 1H), 11,13 (с, 1H), 8,64 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,79 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,41-7,43 (м, 2H), 7,26-7,30 (м, 1H), 7,09 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,54 (д, J=48,0 Гц, 2H), 5,40 (с, 2H), 2,65 (с, 3H)
153	LCMS (ES) m/z рассч. для C ₂₃ H ₁₆ Cl ₂ F ₃ N ₅ O ₃ , 537,06; найдено, 538,0 (M+H), ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,02 (с, 1H), 8,68-8,66 (м, 2H), 8,26 (д, J=8 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,62 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,57-7,54 (м, 1H), 5,61 (с, 2H), 2,48 (с, 6H)
154	LCMS (ES) m/z рассч. для C ₂₃ H ₁₄ Cl ₂ F ₄ N ₄ O ₃ , 540,04; найдено 541,1 (M+H), ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,51 (с, 1H), 11,12 (с, 1H), 8,67 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,58-8,55 (м, 1H), 8,27 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,80-7,73 (м, 3H), 7,58-7,55 (м, 1H), 5,64 (с, 2H), 2,65 (с, 3H)

155	LCMS (ES): m/z расч. для C ₂₂ H ₁₃ Cl ₂ F ₄ N ₅ O ₃ , 541,03; найдено 542,1 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 13,27 (с, 1H), 8,76- 8,69 (м, 2H), 8,29 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,79-7,76 (м, 1H), 7,60-7,57 (м, 1H), 5,65 (с, 2H), 2,67 (с, 3H)
156	LCMS (ES): m/z расч. для C ₂₄ H ₁₅ Cl ₃ F ₃ N ₃ O ₃ , 555,01; найдено 556,0 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,65 (с, 1H), 8,68 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,98 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,84 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,60- 7,50 (м, 3H), 7,14 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,51 (с, 2H), 2,48 (с, 3H)
157	LCMS (ES): m/z расч. для C ₂₄ H ₁₅ Cl ₃ F ₃ N ₃ O ₃ , 569,05; найдено 568,1 (M-H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,63 (с, 1H), 11,16 (с, 1H), 8,56-8,53 (м, 1H), 7,89-7,87 (м, 1H), 7,74-7,68 (м, 3H), 7,51-7,47 (м, 2H), 7,32 (с, 1H), 6,15 (с, 1H), 2,69-2,55 (м, 4H)
158	LCMS (ES): m/z расч. для C ₂₄ H ₁₅ Cl ₂ F ₄ N ₃ O ₃ , 539,04; найдено 540,1 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,55 (с, 1H), 11,09 (с, 1H), 8,63-8,60 (м, 1H), 7,85-7,76 (м, 4H), 7,60-7,50 (м, 2H), 7,14-7,12 (д, J=8 Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 2,48 (с, 3H)
159	LCMS (ES): m/z расч. для C ₂₃ H ₁₄ Cl ₂ F ₄ N ₄ O ₃ , 540,04; найдено 541,1 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 13,24 (с, 1H), 8,78-8,75 (м, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,84 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,79-7,74 (м, 1H), 7,60-7,50 (м, 2H), 7,13-7,11 (д, J=8 Гц, 1H), 5,51 (с, 2H), 2,48 (с, 3H)
160	LCMS (ES): m/z расч. для C ₂₄ H ₁₅ Cl ₂ F ₅ N ₄ O ₄ , 588,04; найдено 589,1 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 13,26 (с, 1H), 8,87 (д, J=8 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,86 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,44-7,43 (м, 2H), 7,32-7,28 (м, 1H), 7,16-7,03 (м, 2H), 5,45 (с, 2H), 2,57 (с, 3H)
161	LCMS (ES): m/z расч. для C ₂₆ H ₂₁ Cl ₂ N ₅ O ₃ , 521,10; найдено 522,2 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 13,03 (с, 1H), 11,19 (с, 1H), 8,57 (м, 1H), 8,00 (м, 1H), 7,91 (с, 2H), 7,71 (д, J=7,6 Гц, 1H) 7,61 (м, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,20 (м, 1H), 5,73 (с, 2H), 3,97 (с, 3H), 2,83 (с, 3H), 3H слился с пиком растворителя.
162	LCMS (ES): m/z расч. для C ₂₅ H ₂₀ Cl ₂ N ₆ O ₃ , 522,10; найдено 523,2 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 13,60 (с, 1H), 8,67 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,11 (м, 2H), 7,67 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,41 (м, 1H), 7,16-7,13 (м, 1H), 5,67 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 2,82 (с, 3H), 2,45 (с, 3H)
163	LCMS (ES): m/z расч. для C ₂₄ H ₁₇ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₃ , 536,06; найдено 537,1 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 13,16 (с, 1H), 8,74 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,86 (д, J =7,6 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,61 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,54 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,03 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 2,50 (с, 6H)

164	LCMS (ES): m/z расч. для C ₂₄ H ₁₅ Cl ₂ F ₅ N ₄ O ₃ , 572,04; найдено, 573,0 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,53 (с, 1H), 11,12 (с, 1H), 8,71 -8,65 (м, 2H), 8,28 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,88-7,82 (м, 2H), 7,58-7,55 (м, 1H), 7,16 (т, J=52 Гц, 2H), 5,70 (с, 2H), 2,58 (с, 3H)
165	LCMS (ES): m/z расч. для C ₂₂ H ₁₃ Cl ₃ F ₃ N ₅ O ₃ , 557,00; найдено 558,01 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 13,41 (с, 1H), 8,74 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,67 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,27 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,05-7,97 (м, 2H), 7,57 (т, J=7,6 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 2,65 (с, 3H)
166	LCMS (ES): m/z расч. для C ₂₃ H ₁₄ Cl ₃ F ₃ N ₄ O ₃ , 556,01; найдено, 557,0 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,77 (с, 1H), 11,15 (с, 1H), 8,69- 8,61 (м, 2H), 8,29 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,02 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,83 (с, 2H), 7,60-7,57 (м, 1H), 5,66 (с, 2H), 2,61 (с, 3H)
167	LCMS (ES): m/z расч. для C ₂₅ H ₁₆ Cl ₂ F ₅ N ₃ O ₃ , 571,0; найдено, 572,0 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,53 (с, 1H), 11,12 (с, 1H), 8,70 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,87-7,79 (м, 4H), 7,55-7,46 (м, 2H), 7,26 (т, J =55 Гц, 1H), 7,09 (д, J=8 Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 2,65 (с, 3H)
168	LCMS (ES): m/z расч. для C ₂₄ H ₁₅ Cl ₂ F ₄ N ₃ O ₄ 555,0; найдено, 556,1 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,61 (с, 1H), 11,15 (с, 1H), 8,63-8,59 (м, 1H), 7,84 (с, 2H), 7,77 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,40 (д, J=4,4 Гц, 2H), 7,34-7,30 (м, 1H), 7,16 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 2,51 (с, 3H)
169	LCMS (ES): m/z расч. для C ₂₅ H ₁₅ D ₃ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₄ , 554,08; найдено, 555,2 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,87 (с, 1H), 11,09 (с, 1H), 8,58 (д, J=8 Гц, 1H), 7,86 (с, 2H), 7,73 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,48-7,47 (м, 2H), 7,36-7,32 (м, 1H), 7,11 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 2,51 (с, 3H)
170	LCMS (ES): m/z расч. для C ₂₃ H ₁₄ Cl ₃ F ₃ N ₄ O ₃ , 556,01; найдено, 557,0 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 13,45 (с, 1H), 8,80 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,02 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,86 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,62-7,54 (м, 2H), 7,15 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 2,48 (с, 3H)
171	LCMS (ES): m/z расч. для C ₂₄ H ₁₂ D ₃ Cl ₂ F ₄ N ₃ O ₃ , 542,06; найдено, 543,1(M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,55 (с, 1H), 11,13 (с, 1H), 8,63- 8,60 (м, 1H), 7,85-7,76 (м, 3H), 7,60-7,50 (м, 2H), 7,13(д, J=8,0 Гц, 2H), 5,52 (с, 2H)
172	LCMS (ES): m/z расч. для C ₂₃ H ₁₇ Cl ₃ N ₄ O ₃ , 502,04; найдено 503,1 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,77 (с, 1H), 11,08 (с, 1H), 8,53 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,36 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,03-8,01 (м, 1H), 7,82 (д, J=8 Гц, 2H), 7,70 (д, J=8 Гц, 1H), 7,40-

	7,37 (м, 1H), 5,58 (с, 2H), 2,52 (с, 6H)
173	LCMS (ES): m/z расщ. для C ₂₅ H ₁₇ Cl ₂ F ₄ N ₃ O ₄ , 569,05; найдено 570,1 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,62 (с, 1H), 11,16 (с, 1H), 8,53-8,50 (м, 1H), 7,87-7,84 (м, 1H), 7,71-7,66 (м, 3H), 7,48-7,43 (м, 2H), 7,30 (с, 1H), 6,11 (ушир.с, 1H), 2,67-2,65 (м, 3H), 1,95 (д, J=6,8, 3H)
174	LCMS (ES): m/z расщ. для C ₂₅ H ₁₇ Cl ₂ F ₄ N ₃ O ₄ , 569,05; найдено 570,1 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,64 (с, 1H), 11,15 (ушир.с, 1H), 8,54 (дд, J ₁ =4,0 Гц, J ₂ =9,2 Гц, 1H), 7,88 (т, J=4,4 Гц, 1H), 7,74 (с, 3H), 7,51-7,46 (м, 2H), 7,31 (т, J=4,0 Гц, 1H), 6,15 (ушир.с, 1H), 2,70 (с, 3H), 1,97 (д, J=4,0 Гц, 3H)
175	LCMS (ES): m/z расщ. для C ₂₄ H ₁₈ Cl ₂ N ₄ O ₃ , 480,08; найдено 481,1[M+H]; ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 13,54 (с, 1H), 8,80 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,81 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,05-7,40 (м, 6H), 5,28-5,36 (м, 1H), 4,15-4,22 (м, 1H), 2,3-2,5 (м, 3H), 1,9-2,0 (м, 1H)
176	LCMS (ES)m/z расщ. для C ₂₄ H ₁₄ D ₃ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₄ 555,08; найдено, 556,2 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,37 (с, 1H), 8,70 (д, J=8,0, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,70 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,45 (д, J=4,8 Гц, 2H), 7,34-7,30 (м, 1H), 7,04 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,43 (с, 2H). *Метилловые протоны 3H сливаются с пиком DMSO-d ₆ .
177	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₃ H ₁₄ Cl ₂ F ₅ N ₅ O ₃ , 573,04; найдено, 574,2 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,26 (с, 1H), 8,82 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,63 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,26 (д, J=7,6, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,83 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,56-7,53 (м, 1H), 7,12 (т, J=52 Гц, 1 H), 5,66 (с, 2H), 2,55 (с, 3H)
178	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₂ H ₁₆ Cl ₃ N ₅ O ₃ , 503,03; найдено 504,2 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,37 (с, 1H), 8,68 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,40-8,38 (м, 1H), 8,09-8,03 (м, 2H), 7,71 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,42-7,39 (м, 1H), 5,59 (с, 2H), 2,53 (с, 6H)
179	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₅ H ₁₅ D ₃ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₃ составляет 538,09; найдено, 539,2 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,82 (с, 1H), 11,10 (с, 1H), 8,60 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,87-7,86 (м, 3H), 7,77-7,75 (м, 1H), 7,62-7,52 (м, 2H), 7,06 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 2,33 (с, 3H)
180	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₄ H ₁₄ D ₃ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₃ составляет 539,08; найдено, 540,2 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,39 (с, 1H), 8,71 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,84 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,61-7,50 (м, 2H), 7,02 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 2,46 (с, 3H)
181	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₄ H ₁₅ Cl ₂ F ₅ N ₄ O ₃ , 572,04; найдено, 573,2 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO d ₆) δ 13,12 (с, 1H), 8,88 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,0-7,9 (м, 1H),

	7,82 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,58-7,48 (м, 2 H), 7,11 (т, J=55 Гц, 1H), 7,07 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,55 (с, 1H), 2,68 (с, 3H)
182	LCMS (ES) m/z расщ. C ₁₉ H ₁₂ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₃ S, 488,99; найдено, 488,1(M-1); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO d ₆) δ 12,14 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 7,76-7,64 (м, 4H), 7,53-7,46 (м, 2H), 4,75 (д, J=6,0 Гц, 2H)
183	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₃ H ₁₇ Cl ₂ FN ₄ O ₃ , 486,07; найдено 487,2 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,76 (с, 1H), 8,54 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,83-7,79 (м, 3H), 7,71 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,45-7,43 (м, 1H), 5,59 (с, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,43 (с, 3H) [скрытый под пиком DMSO]
184	LCMS (ES) m/z расщ. C ₂₃ H ₁₁ D ₃ Cl ₂ F ₄ N ₄ O ₃ , 543,0; найдено, 543,1(M+1); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO d ₆) δ 12,81 (с, 1H), 8,81 (дд, J ₁ =4,8 Гц, J ₂ =9,6 Гц, 1H), 7,86 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,69 (т, J=9,6 Гц, 1H), 7,63-7,52 (м, 2H), 7,11 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,53 (с, 2H)
185	LCMS (ES) m/z расщ. C ₁₉ H ₁₂ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₃ S, 488,99; найдено, 488,1(M-1); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO d ₆) δ 12,14 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 7,76-7,64 (м, 4H), 7,53-7,46 (м, 2H), 4,75 (д, J=6,0 Гц, 2H)
186	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₅ H ₁₇ Cl ₂ F ₄ N ₃ O ₃ , 553,06; найдено 554,2 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,68 (с, 1H), 11,10 (с, 1H), 8,67 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 7,79-7,89 (м, 4H), 7,49-7,58 (м, 2H), 7,08 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 5,50 (д, J=16,4 Гц, 2H) 2,61 (с, 3H)
187	LCMS (ES) m/z расщ. C ₁₉ H ₁₄ Cl ₂ N ₆ O ₃ S 476,02; найдено 475,2 (M-H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,83 (с, 1H), 9,05 (т, J=6 Гц, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,93 (д, J=8 Гц, 1H), 7,59 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,40-7,36 (м, 1H), 7,13-7,08 (м, 1H), 4,88 (д, J=6 Гц, 2H), 4,01 (с, 3H)
188	LCMS (ES) m/z расщ. C ₁₉ H ₁₄ Cl ₂ N ₅ O ₃ S 475,03; найдено 475,0 (M-H), ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,45 (с, 1H), 11,34 (ушир.с, 1H), 9,21 (т, J=6 Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 7,89 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,84 (с, 2H), 7,56 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,36 (т, J=8 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,10-7,06 (м, 1H), 4,85 (д, J=6 Гц, 2H), 3,98 (с, 3H)
189	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₁₇ H ₁₁ Cl ₂ FN ₄ O ₃ S 439,99; найдено, 441,1 (M+H), ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,78 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,39-7,35 (м, 1H), 7,20-7,14 (м, 3 H), 4,56 (д, J=5,6 Гц, 2H)
190	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₅ H ₁₈ Cl ₂ FN ₅ O ₃ , 525,08; найдено 526,2 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,76 (с, 1H), 11,21 (с, 1H), 8,62 (дд, J ₁ =4,4 Гц, J ₂ =4,4 Гц, 1H), 8,02 (д, J=8 Гц, 1H), 7,91 (с, 2H), 7,75 (т, J=10 Гц, 1H), 7,63-7,61 (м, 1H),

	7,45-7,42 (м, 1H), 7,23-7,19 (м, 1H), 5,73 (с, 2H), 3,98 (с, 3H), 2,85 (с, 3H)
191	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₁₈ H ₁₁ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₄ S, 505,98; найдено, 507,0(M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,73 (с, 1H), 9,15 (т, J=6,2, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,41-7,35 (м, 4H), 4,58 (д, J=6,4 Гц, 2H)
192	LCMS (ES) m/z расщ. C ₁₈ H ₁₁ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₃ S, 489,99; найдено, 489,1 (M-1); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO d ₆) δ 12,44 (с, 1H), 9,06 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,75 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,65 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,53-7,46 (м, 2H), 4,73 (д, J=4,0 Гц, 2H)
193	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₁₇ H ₁₀ Cl ₂ F ₃ N ₅ O ₃ S, 490,98; найдено, 490,1 (M-H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,54 (с, 1H), 9,21 (т, J=6 Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,05 (т, J=8 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,78 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,64 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,69 (д, J=5,6 Гц, 2H)
194	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₄ H ₁₇ Cl ₂ FN ₆ O ₃ , 526,07; найдено 525,2 (M-H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 13,45 (с, 1H), 8,76-8,73 (м, 1H), 8,14-8,10 (м, 2H), 7,72 (т, J=8 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8 Гц, 1H), 7,42 (т, J=6,8 Гц, 1H), 7,18 (т, J=7,6 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 3,99 (с, 3H), 2,86 (с, 3H)
195	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₂ H ₁₆ Cl ₂ FN ₅ O ₃ , 487,06; найдено 488,2 [M+H], ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 13,35 (с, 1H), 8,68 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,82 (т, J=9 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,46-7,42 (м, 1H), 5,58 (с, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,35 (с, 3H)
196	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₁₇ H ₁₀ Cl ₂ F ₃ N ₅ O ₃ S, 490,98; найдено 492,1 [M+H], ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,66 (с, 1H), 8,95 (т, J=5,4 Гц, 1H), 8,85 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,23 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,60-7,57 (м, 1H), 4,87 (д, J=5,2 Гц, 2H)
197	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₂₃ H ₁₄ Cl ₂ F ₄ N ₄ O ₃ , 540,04; найдено, 541,1 (M+H), ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,53 (с, 1H), 11,14 (с, 1H), 8,62-8,59 (м, 1H), 8,13 (т, J=15,9 Гц, 1H), 7,90-7,75 (м, 5H), 5,61 (с, 2H), 2,63 (с, 3H)
198	LCMS (ES) m/z расщ. для C ₁₈ H ₁₁ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₃ S составляет 489,99; найдено, 489,0 (M+H), ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,31 (с, 1H), 11,33 (ушир.с, 1H), 9,36 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,07 (т, J=8 Гц, 1H), 7,82-7,79 (м, 3H), 7,68 (д, J=8 Гц, 1H), 4,73 (д, J=6 Гц, 2H)
199	LCMS (ES): m/z C ₂₄ H ₁₇ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₃ расщ. для 536,06; найдено, 537,1 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): 12,77 (с, 1H), 11,10 (ушир.с, 1H), 8,54 (д, J=8,4, 1H), 8,09 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,83-7,81 (м, 3H), 7,76 (д, J=8 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,4 Гц, 1H),

	5,57 (с, 2H), 2,60 (с, 3H) 2,48* (с, 3H) (слился с пиком DMSO)
200	LCMS (ES): m/z расщ. для C ₂₅ H ₁₆ D ₂ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₃ , 537,08; найдено, 538,1 (M+H). ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,82 (с, 1H), 11,08 (ушир.с, 1H), 8,60 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 7,87 (м, 3H), 7,75 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 7,62-7,52 (м, 2H), 7,06 (д, J= 7,6Гц, 1H), 2,52* (с, 3H), 2,48*(с, 3H) (*слился с пиком DMSO)
201	LCMS (ES) - m/z расщ. для C ₂₄ H ₁₅ D ₂ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₃ составляет 538,08; найдено, 539,4 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 13,39 (с, 1H), 8,71 (д, J= 8,4Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,85 (д, J=7,2Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,61-7,57 (м, 1H), 7,54-7,50 (м, 1H), 7,02 (д, J=7,6Гц, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,45 (с, 3H)
202	LCMS (ES): m/z расщ. для C ₂₆ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₃ , 508,11; найдено 509,1(M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 13,69 (с, 1H), 8,66 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,65 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,35-7,30 (м, 4H) 7,24-7,20 (м, 1H), 4,97-4,79 (м, 2H), 2,42 (с, 6H), 2,38-2,31 (м, 3H), 2,07-1,96 (м, 1H)
203	LCMS (ES): m/z расщ. для C ₂₇ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₃ , 507,11; найдено 508,2 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 13,00 (с, 1H), 11,09 (ушир.с, 1H), 8,52 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,95 (с, 2H), 7,64 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,36-7,30 (м, 4 H), 7,24-7,21 (м, 1H), 5,0-4,93 (м, 1H), 4,81-4,74 (м, 1H), 3,27-3,20 (м, 1H), 2,40-2,25 (м, 8H), 2,09-1,90 (м, 1H)
204	LCMS (ES): m/z расщ. для C ₂₃ H ₁₃ Cl ₂ F ₄ N ₃ O ₃ , 525,03; найдено, 524,1 (M-H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 12,51 (с, 1H), 11,08 (ушир.с, 1H), 8,66-8,63 (м, 2H), 7,83-7,78 (м, 4H), 7,60-7,49 (м, 2H), 7,17 (д, J=7,2Гц, 1H), 5,46 (с, 2H)
205	LCMS (ES): m/z расщ. для C ₂₃ H ₁₆ Cl ₂ F ₃ N ₅ O ₃ , 537,06; найдено, 538,1 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO d ₆): δ 13,33 (с, 1H), 8,67 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,12-8,05 (м, 2H), 7,83 (д, J=8 Гц, 1H), 7,75 (д, J=8 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,48* (с, 3H), (*слился с пиком DMSO)
206	LCMS (ES): m/z расщ. для C ₂₂ H ₁₂ Cl ₂ F ₄ N ₄ O ₃ составляет 526,02; найдено 527,0 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ 13,23 (с, 1H), 8,81-8,78 (м, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,82-7,77 (м, 2H), 7,61-7,57 (м, 1H), 7,53-7,49 (м, 1H), 7,17 (д, J=7,6Гц, 1H), 5,44 (с, 2H)
207	LCMS (ES): m/z расщ. для C ₂₅ H ₁₉ Cl ₂ F ₄ N ₄ O ₃ , 512,08; найдено 513,1 (M+H); ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 13,54 (с, 1H), 8,72-8,68 (м, 2H), 8,12 (с, 1H), 7,70-7,65 (м, 1H), 7,35-7,28 (м, 3H), 7,22-7,19 (м, 1H), 4,95-4,90 (м, 1H), 4,81-4,76 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,33-2,25 (м, 2H), 2,01-1,96 (м, 2H)

Пример А: Анализ на обнаружение эстрогена для оценки активности HSD17B13 и идентификации ингибиторов

Анализ обнаружения эстрогена с помощью жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии (LC/MS) отслеживает преобразование эстрадиола в эстрон под действием HSD17B13. Этот анализ проводили в формате 96wp (глубоколуночный планшет Eppendorf 96/500) в реакционном объеме 80 мкл, содержащем: 4 мкМ эстрадиола (E2; Cayman; #10006315), 6 мМ NAD⁺ (Sigma; #N0623) и 30 нМ фермента HSD17B13 (собственного производства; экспрессированный в *E. coli* His-меченый, очищенный, растворимый белок) в реакционной смеси, содержащей 1М калий-фосфатный буфер pH 7,4, с 0,5% носителя (DMSO). Реакционные смеси инкубировали в течение 2 часов при 26,5°C, и конверсию эстрадиола (E2) в эстрон (E1) количественно определяли с помощью обнаружения аналита на основе LC-MS/MS как для E2, так и для E1 с использованием реагентов класса LCMS.

Реакции останавливали добавлением двух объемов ацетонитрила (MeCN; класс LCMS; CAS# 75/05/8), содержащего дейтерированный (D4)-E1, используемый в качестве внутреннего стандарта (Clear Synth; #CS-T-54273; 500 нг/мл конечной концентрации). Образцы помещали в предварительно подготовленные экстракционные картриджи Bond Elut-C18 (3 мл; Agilent; #12102028), промывали и элюировали в MeCN. Элюаты сушили в атмосфере азота и повторно суспендировали в 60% метаноле (метанол класса LCMS; CAS# 67/56/1) перед передачей на анализ. Водная линейность для E2 и E1 была включена для количественной оценки.

Анализ образцов проводили на колонке XBridge BEH C18 (Waters; #186003033) с использованием 0,1% диэтиламина в MeCN (подвижная фаза А; DEA CAS# 109-89-7) и 0,1% диэтиламина в воде milli-Q (подвижная фаза В) в 3-минутном градиенте, допускающем 25%В. Аналиты обнаружили в отрицательном режиме с использованием анализа MRM, при этом E2 имел RT 1,85 мин, а E1 имел RT 2 мин. Активность фермента в отсутствие NAD⁺ использовали для оценки специфичности конверсии. Активность фермента в присутствии тестовых образцов выражали в процентах от неингибированной активности фермента и строили график в зависимости от концентрации ингибитора. Нелинейную регрессию выполняли с использованием четырехпараметрической логистической модели и программного обеспечения GraphPad Prism (GraphPad Software, La Jolla, CA). Все оценки проводили в виде повторных оценок и объединяли в процессе экстракции, а затем вводили в виде дубликатов для анализа LC-MS/MS.

Данные приведены в таблице 2 ниже:

Таблица 2:

Пр.	IC ₅₀ с эстрадиолом	Пр.	IC ₅₀ с эстрадиолом
1	В	103	В
2	А	104	В
3	В	105	В
4	Д	106	Е
5	В	107	С
6	А	108	С

7	B	109	D
8	B	110	B
9	B	112	B
10	A	113	B
11	A	114	B
12	A	115	B
13	C	116	B
14	D	117	A
15	C	118	C
16	B	119	B
17	D	120	D
18	A	121	B
19	B	122	B
20	D	123	B
21	A	124	D
22	A	125	B
23	B	126	A
24	D	127	E
25	B	128	E
26	B	129	B
27	B	130	B
28	D	131	B
29	B	132	A
30	C	133	B
31	B	134	C
32	A	137	B
33	B	138	B
34	A	140	B
35	A	141	A
36	B	142	B
37	A	143	A
38	B	144	E
39	D	145	D
40	B	146	A

41	A	147	B
42	B	148	B
43	A	149	A
44	A	150	A
45	D	151	A
47	A	152	C
48	B	153	B
49	B	154	A
50	B	155	B
51	B	156	A
52	C	157	B
53	A	158	A
54	D	159	B
56	C	160	A
57	B	162	B
58	B	163	B
59	D	164	B
60	C	165	B
61	B	166	B
62	B	167	A
63	B	168	A
64	A	169	A
65	D	170	B
66	B	171	B
67	A	172	B
68	B	173	B
69	B	174	B
70	B	175	B
71	B	176	A
72	B	177	B
73	B	178	C
74	B	179	A
75	A	180	B
76	A	181	B

77	B	182	A
78	A	183	B
79	C	184	B
80	C	185	A
81	A	186	A
82	A	187	B
83	D	188	A
84	A	189	B
85	E	190	A
86	B	191	A
87	B	192	B
88	A	193	C
89	A	194	B
90	B	195	D
91	B	196	B
92	B	197	C
93	A	198	C
94	B	199	C
95	B	200	A
96	A	201	B
97	B	202	B
98	B	203	A
99	D	204	A
100	B	205	C
101	D	206	A
102	D	207	B

IC₅₀ с эстрадиолом

A имеет значение меньше или равно 0,1 мкМ;

B имеет значение больше 0,1 мкМ и меньше или равно 0,5 мкМ;

C имеет значение более 0,5 мкМ и менее или равно 1,0 мкМ;

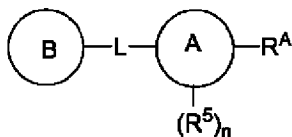
D имеет значение больше 1,0 мкМ и меньше или равно 10 мкМ;

E имеет значение более 10 мкМ;

NT: не испытанный

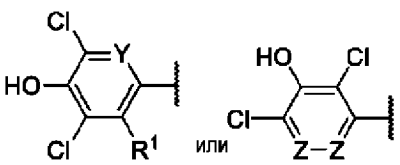
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер :



формула (I),

где:



кольцо В представляет собой

Y представляет собой N или CR¹;

каждый Z независимо представляет собой N или CR¹;

каждый R¹ независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C₁-C₆дейтероалкил;

L представляет собой -O-, -C(=O)NR³-, -NR³C(=O)-, -C(=O)C(R⁴)₂- или -C(R⁴)₂C(=O)-;

R³ представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, или C₁-C₆дейтероалкил;

каждый R⁴ независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C₁-C₆дейтероалкил;

кольцо А представляет собой 3-12-членное кольцо, необязательно содержащее 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, S, N, P и В;

каждый R⁵ независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, -SH, -SR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C₁-C₆дейтероалкил;

или два R⁵ на одном и том же атоме, взятые вместе, образуют оксо;

n имеет значение 0-6;

R^A представляет собой:

(a) -C(=O)NR¹⁰R¹¹; или

(b) C₄-C₁₀алкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{Aa}; или

(c) -(C(R¹²)₂)_pциклоалкил, -(C(R¹²)₂)_pгетероциклоалкил, -(C(R¹²)₂)_pарил или -(C(R¹²)₂)_pгетероарил; где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{Ab};

R¹⁰ и R¹¹ независимо представляют собой водород, C₁-C₁₀алкил, C₁-C₁₀галогеналкил, C₁-C₁₀дейтероалкил, C₁-C₁₀гидроксиалкил, C₁-C₁₀аминоалкил, C₁-C₁₀гетероалкил, C₂-C₁₀алкенил, C₂-C₁₀алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или

несколькими R^{10a} ;

каждый R^{10a} независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{10b} ;

или два R^{10a} на одном и том же атоме, взятые вместе, образуют оксо;

каждый R^{10b} независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^{10b} на одном и том же атоме, взятые вместе, образуют оксо;

каждый R^{Aa} независимо представляют собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где каждый алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{Aaa} ;

или два R^{Aa} на одном и том же атоме, взятые вместе, образуют оксо;

каждый R^{Ab} независимо представляют собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арилили гетероарил; где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{Aaa} ;

или два R^{Ab} на одном и том же атоме, взятые вместе, образуют оксо;

каждый R^{Aaa} независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 -

C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

каждый R¹² независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R¹² на одном и том же атоме углерода, взятые вместе, образуют циклоалкил или гетероциклоалкил; где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещен дейтерием, галогеном, -ОН, -ОСН₃, -NH₂, -NHСН₃, -N(CH₃)₂, C₁-C₆алкилом, C₁-C₆галогеналкилом или C₁-C₆дейтероалкилом;

или два R¹² на смежном атоме углерода, взятые вместе, образуют циклоалкил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном, -ОН, -ОСН₃, -NH₂, -NHСН₃, -N(CH₃)₂, C₁-C₆алкилом, C₁-C₆галогеналкилом или C₁-C₆дейтероалкилом;

p имеет значение 1-4;

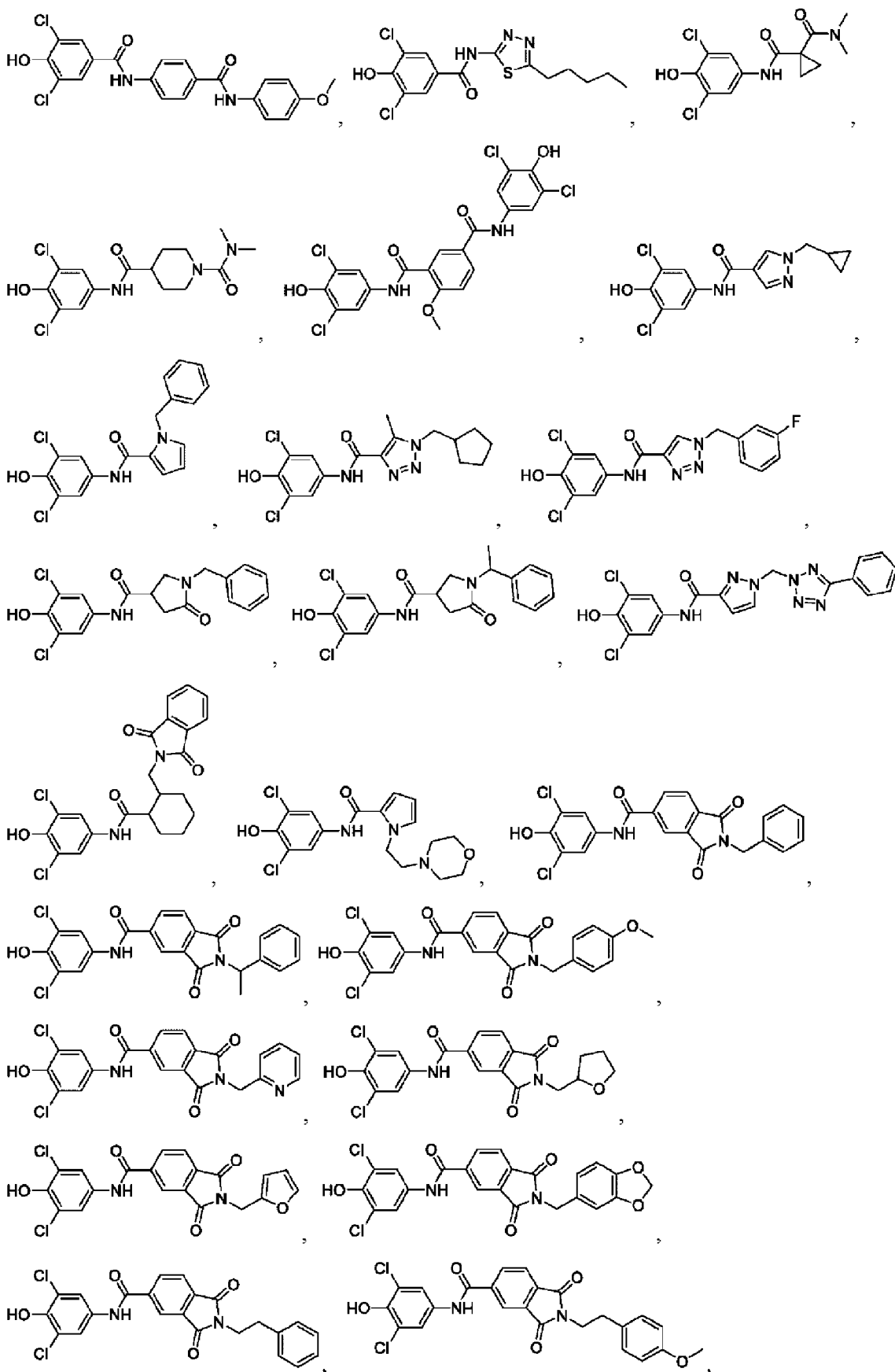
каждый R^a независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним или несколькими оксо, дейтерием, галогеном, -CN, -ОН, -ОСН₃, -S(=O)СН₃, -S(=O)₂СН₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHСН₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHСН₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)СН₃, -C(=O)ОН, -C(=O)ОСН₃, C₁-C₆алкилом, C₁-C₆галогеналкилом, C₁-C₆дейтероалкилом, C₁-C₆гидроксиалкилом, C₁-C₆аминоалкилом или C₁-C₆гетероалкилом;

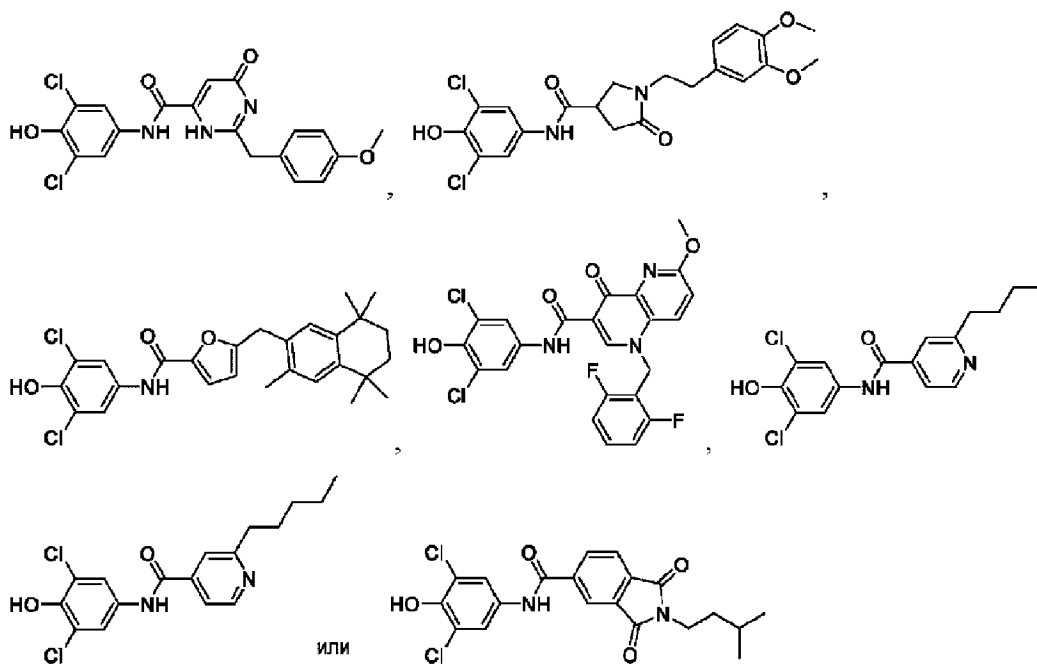
каждый R^b независимо представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним или несколькими оксо, дейтерием, галогеном, -CN, -ОН, -ОСН₃, -S(=O)СН₃, -S(=O)₂СН₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHСН₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHСН₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)СН₃, -C(=O)ОН, -C(=O)ОСН₃, C₁-C₆алкилом, C₁-C₆галогеналкилом, C₁-C₆дейтероалкилом, C₁-C₆гидроксиалкилом, C₁-C₆аминоалкилом или C₁-C₆гетероалкилом; и

каждый R^c и R^d независимо представляют собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одним или несколькими оксо, дейтерием, галогеном, -CN, -ОН, -ОСН₃, -S(=O)СН₃, -S(=O)₂СН₃, -

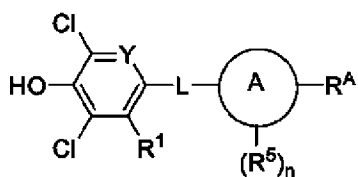
$S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 дейтероалкилом, C_1 - C_6 гидроксиалкилом, C_1 - C_6 аминоалкилом или C_1 - C_6 гетероалкилом;

или R^c и R^d , взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими оксо, дейтерием, галогеном, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 дейтероалкилом, C_1 - C_6 гидроксиалкилом, C_1 - C_6 аминоалкилом или C_1 - C_6 гетероалкилом; при условии, что соединение не представляет собой





2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia):



формула (Ia).

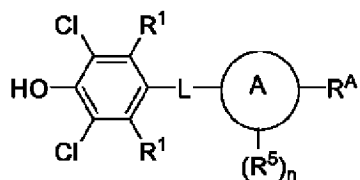
3. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

Y представляет собой N.

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

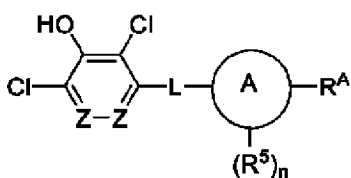
Y представляет собой CR¹.

5. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ib):



формула (Ib).

6. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ic):



формула (Ic).

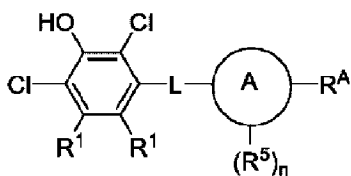
7. Соединение по п. 1 или 6, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

один Z представляет собой CR^1 и один Z представляет собой N.

8. Соединение по п.1 или 6, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

каждый Z представляет собой CR^1 .

9. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Id):



формула (Id).

10. Соединение по любому из п.п. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

каждый R^1 представляет собой водород.

11. Соединение по любому из п.п. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

L представляет собой $-C(=O)NR^3-$.

12. Соединение по любому из п.п. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

R^3 представляет собой водород.

13. Соединение по любому из п.п. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

кольцо A представляет собой 3-6-членное кольцо, необязательно содержащее 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, S или N.

14. Соединение по любому из п.п. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

кольцо A представляет собой 8-12-членное бициклическое кольцо, необязательно содержащее 1-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, S или N.

15. Соединение по любому из п.п. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

кольцо A представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил.

16. Соединение по любому из п.п. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

кольцо A представляет собой 5-членный гетероарил.

17. Соединение по любому из п.п. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

кольцо А представляет собой 6-членный гетероарил.

18. Соединение по любому из п.п. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

кольцо А представляет собой тиофен, триазол, изотиазол, оксазол, изоксазол, фенил, пиридин или пиримидин.

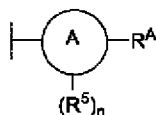
19. Соединение по любому из п.п. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

кольцо А представляет собой триазол, изотиазол, оксазол, изоксазол, фенил, пиридин или пиримидин.

20. Соединение по любому из п.п. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

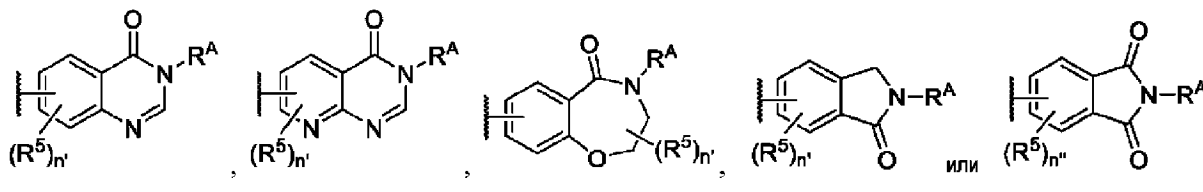
кольцо А представляет собой дигидрохиназолин, изоиндолин или 2,3-дигидробензооксазепин.

21. Соединение по любому из п.п. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:



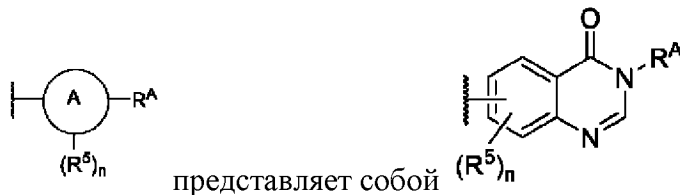
представляет

собой



где n' имеет значение 0-4 и n'' имеет значение 0-2.

22. Соединение по любому из п.п. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:



23. Соединение по любому из п.п. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

каждый R^5 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген или C_1 - C_6 алкил; или два R^5 на одном и том же атоме, взятые вместе, образуют оксо.

24. Соединение по любому из п.п. 1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

n имеет значение 0-4.

25. Соединение по любому из п.п. 1-24 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

n имеет значение 0-2.

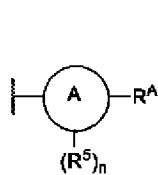
26. Соединение по любому из п.п. 1-25 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

n имеет значение 0 или 1.

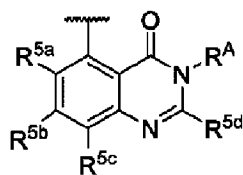
27. Соединение по любому из п.п. 1-26 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

n имеет значение 1.

28. Соединение по любому из п.п. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:



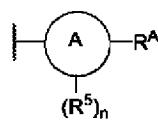
представляет собой



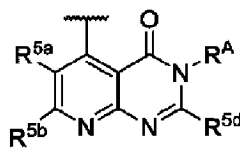
, где R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} и R^{5d}

независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, -SH, -SR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C₁-C₆дейтероалкил.

29. Соединение по любому из п.п. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:



представляет собой



, где R^{5a} , R^{5b} и R^{5d} независимо

представляют собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, -SH, -SR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C₁-C₆дейтероалкил.

30. Соединение по п. 28 или 29 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

R^{5a} представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, или C₁-C₆дейтероалкил; и R^{5b} , R^{5c} и R^{5d} независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, -SH, -SR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C₁-C₆дейтероалкил.

31. Соединение по п.28 или 29 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

где R^{5b} представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C₁-C₆дейтероалкил; и R^{5a} , R^{5c} и R^{5d} независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, -SH, -SR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C₁-C₆дейтероалкил.

32. Соединение по п. 28 или 29 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

где R^{5c} представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 дейтероалкил; и R^{5a} , R^{5b} и R^{5d} независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-SH$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 дейтероалкил.

33. Соединение по п. 28 или 29 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

где R^{5d} представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 дейтероалкил; и R^{5a} , R^{5b} и R^{5c} независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-SH$, $-SR^a$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 дейтероалкил.

34. Соединение по любому из п.п. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

R^A представляет собой $-C(=O)NR^{10}R^{11}$.

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

R^{11} представляет собой водород.

36. Соединение по любому из п.п. 1-35 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

R^{10} представляет собой C_1-C_{10} алкил, C_1-C_{10} галогеналкил, C_1-C_{10} дейтероалкил, C_1-C_{10} гидроксиалкил, C_1-C_{10} аминоалкил, C_1-C_{10} гетероалкил, C_1-C_6 алкил(циклоалкил), C_1-C_6 алкил(гетероциклоалкил), C_1-C_6 алкил(арил) или C_1-C_6 алкил(гетероарил); где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{10a} .

37. Соединение по любому из п.п. 1-36 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

R^{10} представляет собой C_1-C_{10} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{10a} .

38. Соединение по любому из п.п. 1-37 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

R^{10} представляет собой C_1-C_6 алкил(арил), где арил необязательно замещен одним или несколькими R^{10a} .

39. Соединение по любому из п.п. 1-38 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

каждый R^{10a} независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 дейтероалкил, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_1-C_6 аминоалкил, C_1-C_6 гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{10b} .

40. Соединение по любому из п.п. 1-39 или его фармацевтически приемлемая соль,

сольват или стереоизомер, где:

каждый R^{10a} независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 дейтероалкил, C_1-C_6 гидроксиалкил, C_1-C_6 аминоалкил или C_1-C_6 гетероалкил; где каждый алкил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{10b} .

41. Соединение по любому из п.п. 1-40 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

каждый R^{10a} независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-OH$, $-OR^a$, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил или C_1-C_6 дейтероалкил; где каждый алкил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{10b} .

42. Соединение по любому из п.п. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

R^A представляет собой C_4-C_{10} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{Aa} .

43. Соединение по любому из п.п. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

R^A представляет собой $-(C(R^{12})_2)_p$ циклоалкил, $-(C(R^{12})_2)_p$ гетероциклоалкил, $-(C(R^{12})_2)_p$ арил или $-(C(R^{12})_2)_p$ гетероарил; где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{Ab} .

44. Соединение по любому из п.п. 1-33 или 43, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

R^A представляет собой $-(C(R^{12})_2)_p$ арил или $-(C(R^{12})_2)_p$ гетероарил; где арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{Ab} .

45. Соединение по любому из п.п. 1-33 или 43 или 44, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

R^A представляет собой $-(C(R^{12})_2)_p$ арил; где арил необязательно и независимо замещен одним или несколькими R^{Ab} .

46. Соединение по любому из п.п. 1-33 или 43-45, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

каждый R^{12} независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген или C_1-C_6 алкил; или два R^{12} на одном и том же атоме углерода, взятые вместе, образуют циклоалкил или гетероциклоалкил.

47. Соединение по любому из п.п. 1-33 или 43-46, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

каждый R^{12} представляет собой водород или два R^{12} на одном и том же атоме углерода, взятые вместе, образуют циклоалкил.

48. Соединение по любому из п.п. 1-33 или 43-46, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:

каждый R^{12} представляет собой водород или два R^{12} на смежном атоме углерода, взятые вместе, образуют циклоалкил.

49. Соединение по любому из п.п. 1-33 или 43-48, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:
каждый R^{12} представляет собой водород.
50. Соединение по любому из п.п. 1-33 или 43-48, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:
два R^{12} на одном и том же атоме углерода, взятые вместе, образуют циклоалкил.
51. Соединение по любому из п.п. 1-33 или 43-48, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:
два R^{12} на смежном атоме углерода, взятые вместе, образуют циклоалкил.
52. Соединение по любому из п.п. 1-33 или 43-51, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:
r имеет значение 1 или 2.
53. Соединение по любому из п.п. 1-33 или 43-52, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:
r имеет значение 1.
54. Соединение по любому из п.п. 1-33 или 43-52, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, где:
r имеет значение 2.
55. Соединение, выбранное из соединения, указанного в таблице 1, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер.
56. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п. 1-55 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или стереоизомер и фармацевтически приемлемый носитель.
57. Способ лечения заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение фармацевтически эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-55 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или стереоизомера, или фармацевтической композиции по п.56.
58. Способ по п. 57, где заболевание представляет собой заболевание печени, метаболическое заболевание или сердечно-сосудистое заболевание.
59. Способ по п. 57 или 58, где заболевание представляет собой НАЖБП.
60. Способ по п. 57 или 58, где заболевание представляет собой НАСГ.
61. Способ по п. 57 или 58, где заболевание представляет собой лекарственное поражение печени (ЛПП).
62. Способ по п. 57 или 58, где заболевание связано с HSD17B13.
63. Способ по п. 57 или 58, где заболевание представляет собой алкогольную болезнь печени.
64. Способ по п. 57 или 58, где заболевание представляет собой цирроз.
65. Способ по п. 57 или 58, где заболевание представляет собой декомпенсированную портальную гипертензию.
66. Способ по п. 57 или 58, где заболевание представляет собой холестатическое

заболевание печени.