

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202391519 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.09.26

(22) Дата подачи заявки  
2021.11.17

(51) Int. Cl. C07D 239/84 (2006.01)  
C07D 401/12 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ КИНАЗ GCN2 И PERK И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 63/115,496; 63/185,846

(32) 2020.11.18; 2021.05.07

(33) US

(86) PCT/US2021/059678

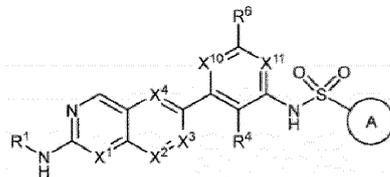
(87) WO 2022/109001 2022.05.27

(71) Заявитель:  
ДЕСИФЕРА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,  
ЭлЭлСи (US)

(72) Изобретатель:  
Флинн Дэниел Л., Керни Патрик,  
Цвикер Джеффри, Аль-Ани Гада,  
Джавед Салим, Ахн Ю Ми, Штольц  
Кристен, Ле Бурдоннек Бертран (US)

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

(57) В данном документе описаны соединения, представляющие собой ингибиторы киназы GCN2 или киназы PERK, и способы лечения заболеваний, включая заболевания, ассоциированные с киназой GCN2 или киназой PERK, с помощью указанных соединений.



A1

202391519

202391519

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578103EA/081

### ИНГИБИТОРЫ КИНАЗ GCN2 И PERK И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

#### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА

[1] Данная заявка заявляет приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/115496, поданной 18 ноября 2020 г., и предварительной заявке на патент США № 63/185846, поданной 7 мая 2021 г., каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей их полноте.

#### ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[2] Данная заявка содержит перечень последовательностей, который был предоставлен в электронном виде в формате ASCII и включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Указанная копия ASCII, созданная 28 октября 2021 г., называется DCP-098WO\_SL.txt, и ее размер составляет 23670 байт.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[3] Раковые клетки нуждаются в постоянном источнике питательных веществ для поддержания их аномального роста и быстрого деления. Как часть таких питательных веществ, аминокислоты необходимы для поддержания высоких метаболических потребностей опухолевых клеток.

[4] GCN2 представляет собой серин/треониновую протеинкиназу, одну из киназ эукариотического фактора инициации  $2\alpha$  (eIF2 $\alpha$ ), которые представляют собой главные регуляторы интегрированной реакции на стресс (ISR). ISR необходим для поддержания клеточного гомеостаза в условиях широкого диапазона факторов, вызывающих стресс, и активируется, когда клетки адаптируются к стрессовым условиям, таким как гипоксия и дефицит аминокислот. ISR регулируется посредством фосфорилирования и активации киназ eIF2 $\alpha$ , включая GCN2, которые действуют как ранние респондеры на нарушения клеточного гомеостаза. В дополнение к GCN2 существует три других семейства киназ eIF2 $\alpha$ , включая PKR-подобную киназу ER (PERK), двухнитевую РНК-зависимую протеинкиназу (PKR) и гем-регулируемую киназу eIF2 $\alpha$  (HRI). Все четыре киназы eIF2 $\alpha$  имеют обширную гомологию в своих киназных каталитических доменах, но содержат различные регуляторные домены. Каждая из киназ IF2 $\alpha$  реагирует на различные виды стресса, связанные с окружающей средой, и физиологические виды стресса, которые отражают их уникальные механизмы регуляции. Киназа PERK активируется в условиях стресса, включая истощение АТФ и реакцию несвернутых белков, и, как и GCN2, активация киназы PERK приводит к положительной регуляции ключевого фактора транскрипции ISR ATF4.

[5] В условиях ограничения незаменимых аминокислот или других факторов, вызывающих стресс (УФ-облучения, окислительно-восстановительного стресса или ингибирования протеасом), GCN2 фосфорилирует eIF2 $\alpha$ , которая ингибирует образование нового тройного комплекса и, следовательно, происходит ингибирование инициации трансляции мРНК. Снижая общую трансляцию мРНК в опухолевых клетках,

фосфорилирование eIF2 $\alpha$  также приводит к увеличению трансляции фактора транскрипции ISR ATF4, который увеличивает экспрессию множества генов реакции на стресс, включая гены, предназначенные для доставки аминокислот в опухолевые клетки: т. е. ферментов синтеза аминокислот и транспортеров, опосредующих приток аминокислот в опухолевые клетки. ATF4 сверхэкспрессируется в солидных опухолях и опухолях жидких тканей человека, что свидетельствует о его важной функции в развитии опухоли.

[6] Аспарагин представляет собой важную аминокислоту, вовлеченную в несколько биосинтетических путей, которые в значительной степени влияют на канцерогенез и биологию опухоли. Все клетки нуждаются в аспарагине для синтеза собственного белка и роста. Нормальные клетки будут удовлетворять большую часть своих потребностей в аспарагине за счет внутреннего синтеза. По сравнению с нормальными клетками раковые клетки требуют повышенное количество аспарагина для роста и размножения, они не способны самостоятельно продуцировать это необходимое количество и должны полагаться на циркулирующий аспарагин, чтобы выжить. Аспарагинсинтетаза (ASNS) катализирует синтез аспарагина из аспартата и глутамина. L-аспарагиназа (ASNaза) удаляет циркулирующий аспарагин, тем самым лишая раковые клетки ключевого питательного вещества и обуславливая их гибель. Применение L-аспарагиназы, первого примера противоракового лечения, нацеленного на особенности метаболизма опухоли, представляет собой хорошо зарекомендовавший себя способ лечения детского острого лимфобластного лейкоза (ALL), однако токсичность ограничивает его применение за пределами этой популяции пациентов. Чрезвычайно низкий уровень экспрессии ASNS во многих клеточных линиях ALL по сравнению с уровнем нормальных клеток определяет истощение запасов аспарагина в качестве эффективного способа лечения в связи с необычной зависимостью клеток от циркулирующего в сыворотке крови аспарагина в качестве необходимого питания для роста. Слабый ответ на аспарагиназу ассоциирован с повышенным риском рецидива. При других гематологических и солидных видах рака экспрессируются низкие уровни ASNS и, следовательно, они также должны являться ауксотрофными по аспарагину и чувствительными к аспарагиназе. С другой стороны, ASNS сверхэкспрессируется при некоторых типах рака, что способствует клеточной пролиферации, химиорезистентности и метастатическому поведению. В случае видов рака, устойчивых к аспарагиназе, эффект истощения запасов аспарагина в крови посредством L-аспарагиназы, напротив, приводит к значительной сверхэкспрессии ASNS для компенсации, фактически сводя к нулю эффект химиотерапевтического средства. Многочисленные исследования показали, что ASNS находится в центре клеточного ответа на дефицит аминокислот и другие формы клеточного стресса. Посредством регуляции транскрипции ген ASNS представляет собой мишень двух сигнальных путей, направленных на обеспечение выживания клеток. Первый, под названием аминокислотный ответ (AAR), активируется киназой GCN2 в условиях несбалансированной доступности аминокислот. Второй путь, под названием реакция несвернутых белков (UPR), активируется киназой PERK в условиях повышенного стресса эндоплазматического ретикулума. Пути AAR и

UPR сходятся на фосфорилировании eIF2 $\alpha$ , что вызывает ослабление общего синтеза белка и, в то же время, предпочтительную трансляцию выбранной популяции мРНК, включая транскрипционный фактор ATF4. ATF4 представляет собой основной фактор индуцирования ASNS, выступая в качестве транс-активатора посредством связывания с энхансерным элементом в промоторной области ASNS.

[7] GCN2 сенсibiliзирует раковые клетки с низким базальным уровнем экспрессии ASNS в отношении противолейкозного средства, L-аспарагиназы, *in vitro* и *in vivo*. Лечение ингибиторами GCN2 приводило клетки острого лимфобластного лейкоза в состояние чувствительности по отношению к L-аспарагиназе посредством предотвращения индуцирования ASNS. Ингибиторы GCN2 проявляют синергетическое антипролиферативное действие с L-аспарагиназой при видах рака с низким/недостаточным уровнем ASNS. Следовательно, комбинированное лечение ингибиторами GCN2 и L-аспарагиназой демонстрирует перспективность в достижении улучшенных исходов при остром лимфобластном лейкозе и других типах рака. Клетки острого лимфобластного лейкоза, острого миелоидного лейкоза и рака поджелудочной железы особенно чувствительны к комбинированному лечению ингибиторами L-аспарагиназы и GCN2. В ранее опубликованных исследованиях была продемонстрирована стойкая противоопухолевая активность комбинированного лечения ингибиторами ASNазы и GCN2 острого лимфобластного лейкоза, острого миелоидного лейкоза и при наличии панкреатических раковых клеток по сравнению с результатами монотерапии ингибиторами L-аспарагиназы или GCN2. Таким образом, ингибиторы GCN2 могут представлять собой сенсibiliзирующие средства в отношении L-аспарагиназы, применяемой для лечения таких опухолей. Таким образом, ингибирование GCN2 повышает чувствительность к лечению L-аспарагиназой, предотвращая индуцирование ASNS в раковых клетках с низкой экспрессией ASNS на базальных уровнях.

[8] Ингибирование GCN2 также может представлять собой эффективную стратегию целенаправленного воздействия на микросреду опухоли, включая иммунную систему, включая триптофан-зависимый иммунологический надзор за опухолевыми клетками.

[9] Микросреда опухоли [TME; ряд внеклеточных компонентов и стромальных клеток (эндотелиальных клеток, ассоциированных с раком фибробластов, ассоциированных с опухолью макрофагов, опухолеинфильтрирующих Т-клеток), которые окружают опухолевые клетки] характеризуется дефицитом кислорода и основных питательных веществ, таких как глюкоза и аминокислоты, что приводит в результате к образованию общей иммуносупрессивной среды.

[10] Множество видов опухолей развивались таким образом, чтобы избежать иммунологического надзора, извлекая выгоду из своей метаболической гибкости и перенаправляя питательные вещества в свою пользу. Стромальные клетки и супрессорные клетки миелоидного происхождения (MDSC) внутри опухоли создают бедную питательными веществами среду, которая подавляет иммунную функцию и поддерживает рост опухоли.

[11] Повышенный катаболизм триптофана, одной из незаменимых аминокислот, контролируемый сверхэкспрессией важнейших ферментов метаболизма триптофана [индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) и триптофан-2,3-диоксигеназы (TDO)], контролируется клетками микросреды опухоли, что приводит к образованию иммуносупрессивной среды при многих типах рака. Локальное истощение триптофана считается важным механизмом иммуносупрессии Т-клеток. В Т-клетках киназу GCN2 идентифицировали в качестве молекулярного сенсора депривации триптофана. Активация GCN2 за счет истощения запасов триптофана вызывает апоптоз и снижает пролиферацию Т-клеток. GCN2 является ключевым эффекторным сигнальным компонентом для IDO/TDO и считается метаболической контрольной точкой Т-клеток, которые находятся в сильной зависимости от триптофана.

[12] Путь GCN2 важен не только для ускользания опухоли от иммунного ответа, но также играет активную роль в модулировании других аспектов микросреды опухоли. Было продемонстрировано, что нокдаун GCN2 предотвращает индуцированную депривацией аминокислот (AAD) экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), который используется опухолями для увеличения снабжения питательными веществами за счет усиления васкуляризации. Таким образом, активация пути GCN2/ATF4 способствует росту опухоли и ангиогенезу посредством AAD-опосредованной экспрессии VEGF. Отмена экспрессии ATF4 или GCN2 приводила к значительному подавлению роста опухоли *in vivo*.

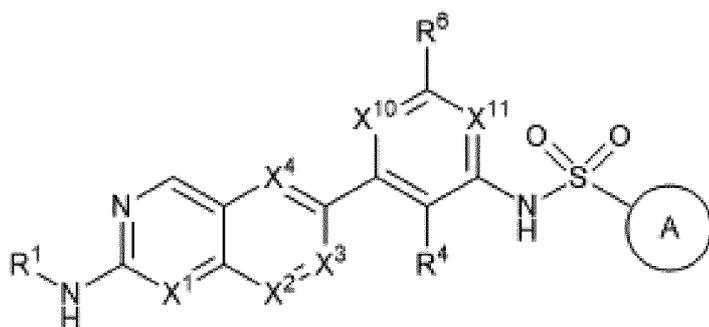
[13] Следовательно, селективное ингибирование GCN2 может приводить как к повышению активности иммунной системы, так и к снижению васкуляризации в микросреде опухоли. Путь GCN2-eIF2 $\alpha$ -ATF4 имеет исключительно важное значение для поддержания метаболического гомеостаза в опухолевых клетках в условиях стресса и для поддержания микросреды иммуносупрессированных иммунных клеток. Путь PERK-ATF4 также имеет исключительно важное значение для поддержания гомеостаза в опухолевых клетках в условиях стресса. Сообщалась, что существует перекрестная регуляция сигнальных путей GCN2 и PERK, таким образом, что ингибирование GCN2 может приводить к активации PERK в качестве компенсаторного механизма, и наоборот, что ингибирование PERK может приводить к активации GCN2 в качестве компенсаторного механизма.

[14] Существует необходимость в ингибиторах GCN2 и/или PERK, которые блокируют проопухолевые аспекты GCN2 и/или PERK, как в опухолевых клетках (автономных опухолевых клетках), так и в микросреде опухолевых иммунных клеток.

### **СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

[15] В данном документе описаны соединения, которые проявляют ингибирующую активность в отношении киназы GCN2 (общий контроль, недерепрессивная 2) и/или киназы PERK (PKR-подобной киназы ER), и способы их применения для лечения нарушений, включая заболевания, ассоциированные с GCN2 или PERK.

[16] В одном варианте осуществления в данном документе описано соединение, представленное формулой I:

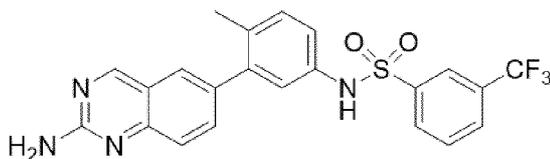


### Формула I,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:

$X^1$  выбран из группы, состоящей из CH и N; каждый из  $X^2$  и  $X^3$  независимо выбран из группы, состоящей из N, CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, при условии, что  $X^2$  выбран из группы, состоящей из CH и N, и  $X^3$  выбран из группы, состоящей из CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>; при условии, что  $X^2$  выбран из группы, состоящей из CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, и  $X^3$  выбран из группы, состоящей из CH и N;  $X^4$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>3</sup> и N;  $X^{10}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>5</sup> и N;  $X^{11}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>7</sup> и N; R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила, (C=O)R<sup>13</sup>, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфоила; R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из H и алкила; R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена; каждый из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и CN; каждый R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила; R<sup>13</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфоила; A выбран из группы, состоящей из замещенного 5-членного гетероарила, замещенного 6-членного

гетероарила, пиридона и замещенного арильного кольца;  $L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и алкила, где алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;  $E^2$  выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, алкоксигруппы, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонил-, H-, алкил-, амин-, амид-, ацил-, галогеналкоксигруппы, галогеналкила и гетероциклила, где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкоксигруппы, амид-, амин-, ацил-, галогеналкила, галогеналкоксигруппы, галогена, гидроксигруппы, гидроксиалкила, оксо-, циано- и цианоалкила;  $E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H-, алкил-, циклоалкил-, алкоксигруппы, циано-, цианоалкил-, галогеналкоксигруппы, галогеналкила, гидроксигруппы, гидроксиалкила и галогена; и каждый p независимо равняется 0, 1 или 2; при условии, что соединение не представляет собой:



[17] В другом варианте осуществления в данном документе описана фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное в данном документе (например, соединение формулы I, описанное в данном документе), и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

[18] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ лечения заболевания, обусловленного нарушением регуляции интегрированной реакции на стресс у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

[19] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ лечения заболевания, обусловленного нарушением регуляции интегрированной реакции на стресс и/или реакции несвернутых белков, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

[20] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ модулирования активности киназы GCN2 у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

[21] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ активации киназы GCN2 у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции,

описанной в данном документе.

[22] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ модулирования активности киназы PERK у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

[23] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ активации киназы PERK у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

[24] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ ингибирования активности киназы GCN2 и ингибирования активности киназы PERK у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

[25] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ модулирования активности киназы GCN2 у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

[26] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ ингибирования активности киназы PERK у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

[27] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ лечения заболевания, выбранного из заболевания, ассоциированного с GCN2, и заболевания, ассоциированного с PERK, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

[28] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ лечения заболевания, выбранного из заболевания, ассоциированного с GCN2, и заболевания, ассоциированного с PERK, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли и терапевтически эффективного количества одного или более терапевтических средств.

[29] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ лечения

рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы I, описанного в данном документе), или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

[30] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ лечения нарушения, выбранного из группы, состоящей из меланомы, фибросаркомы, рака щитовидной железы, рака яичников, рака толстой кишки, рака поджелудочной железы, рака легкого, рака мочевого пузыря, гастроинтестинальных стромальных опухолей, солидных опухолей, гемоконтактных видов рака, острого миелогенного лейкоза (AML), острого лимфобластного лейкоза (ALL) и других видов рака, обусловленных активацией сигнального пути GCN2, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы I, описанного в данном документе), или его фармацевтически приемлемой соли.

### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

[31] На фигуре 1 представлен график стимуляции клеточного ATF4 в клетках множественной миеломы H929, индуцированной соединением 16.

[32] На фигуре 2 представлен график стимуляции олигомера PERK соединением 16 в анализе на основе HEK293T NanoBRET.

[33] На фигуре 3 представлена стимуляция PERK нижестоящими сигнальными белками ATF4 и CHOP с актином в качестве контроля нагрузки. На фигуре показано, что соединение 16 увеличивает экспрессию сигнального пути PERK в клетках множественной миеломы H929, как определено с помощью вестерн-блоттинга.

[34] На фигуре 4 показано кратное увеличение (по сравнению с контролем DMSO) экспрессии генов-мишеней пути PERK: ATF4, CHOP, GADD34, GPT2 и VEGFA, под действием соединения 16 в клетках множественной миеломы H929 с применением анализа qRT-PCR.

[35] На фигуре 5 проиллюстрирован эффект соединения 16 в качестве отдельного средства на показатели апоптического пути в клетках множественной миеломы H929 с применением вестерн-блоттинга, включая расщепленную PARP, расщепленную каспазу 7 и расщепленную каспазу 3.

[36] На фигурах 6A, 6B, 6C и 6D показаны эффекты соединения 16 в качестве отдельного средства и в комбинации со стандартным лечением на пролиферацию клеток множественной миеломы RPMI8226 (фигура 6A), клеток множественной миеломы H929 (фигура 6B), клеток лимфомы Беркитта GA-10 (фигура 6C) и клеток фолликулярной лимфомы ДОНН-2 (фигура 6D).

[37] На фигурах 7A и 7B показаны эффекты соединения 16 в комбинации с аспарагиназой на уровне ATF4 при измерении активности GCN2 в *in vivo* модели PK/PD с применением вестерн-блоттинга. Соответствующие уровни соединения 16 в плазме крови определяли при PD в моменты времени 2, 6 и 10 часов после введения дозы. На фигуре 7A

показаны графики данных в отношении результатов, полученных в исследованиях модели РК/PD, и на фигуре 7B представлены результаты в табличной форме.

[38] На фигуре 8 представлен график, показывающий влияние соединения 16 в комбинации с аспарагиназой на рост опухоли в модели ксенотрансплантата MV-4-11.

### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ**

[39] Признаки и другие детали настоящего изобретения более подробно описаны ниже. Определенные термины, применяемые в описании, примерах и прилагаемой формуле изобретения, собраны в данном разделе. Такие определения следует читать в контексте остальной части раскрытия настоящего изобретения и в значении, понимаемом специалистом в данной области техники. Если не указано иное, то все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое же значение, в котором они обычно понимаются специалистом в данной области техники.

#### *Определения*

[40] Определения, представленные в данной заявке, предназначены для пояснения терминов, применяемых на протяжении всего объема данной заявки.

[41] Если не указано иное, то все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое же значение, в котором они обычно понимаются специалистом в данной области, к которой относится объект настоящего изобретения. Используемые в описании и прилагаемой формуле изобретения, если не указано иное, следующие термины имеют значение, указанное с целью облегчения понимания настоящего изобретения.

[42] Когда показано, что связь с заместителем пересекает связь, соединяющую два атома в кольце, тогда такой заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Когда заместитель приводят без указания атома, через который такой заместитель связан с остальной частью соединения данной формулы, тогда такой заместитель может быть связан через любой атом в таком заместителе. Комбинации заместителей, положений заместителей и/или переменных допустимы, если такие комбинации приводят в результате к получению устойчивых соединений.

[43] Используемые в данном документе формы единственного числа охватывают ссылки во множественном числе, если контекст явно не указывает на иное.

[44] Используемый в данном документе термин «в данном документе» означает всю заявку.

[45] Используемый в данном документе термин «дейтерированный» означает, что по меньшей мере один атом водорода заменен дейтерием. В любом образце дейтерированного соединения некоторые отдельные молекулы соединения, скорее всего, будут содержать водород, чем дейтерий, в указанном положении. Однако процент молекул дейтерированного соединения, содержащих дейтерий в указанном положении, будет намного выше, чем встречается естественным образом. Обогащали дейтерий в дейтерированном положении.

[46] Используемые в данном документе термины «необязательный» или

«необязательно» означают, что описанное впоследствии событие или обстоятельство может произойти или не произойти и что описание включает случаи, когда событие или обстоятельство происходят, а также случаи, когда они не происходят. Например, «необязательно замещенный алкил» относится к алкилу, который может быть замещен, а также к незамещенному алкилу.

[47] Понятно, что заместители и схемы замещения в раскрытых соединениях могут быть выбраны специалистами средней квалификации в данной области техники с получением химически устойчивых соединений, которые можно легко синтезировать с помощью способов, известных из уровня техники, а также с помощью способов, изложенных ниже, из легкодоступных исходных материалов. Если заместитель сам замещен более чем одной группой, подразумевается, что эти несколько групп могут находиться при одном и том же атоме углерода или при разных атомах углерода, при условии получения в результате устойчивой структуры.

[48] Используемый в данном документе термин «необязательно замещенный» относится к замещению одного-шести атомов водорода в данной структуре радикалом определенного заместителя, включая без ограничения: гидроксид, гидроксильный алкил, алкоксид, галоген, алкил, арил, циклоалкил, гетероциклический, аминный, аминный алкил, циано, галогенный алкил, галогенный алкоксид,  $-OC(=O)-CH_2-$ Алкил. Предпочтительно «необязательно замещенный» относится к замещению одного-четырех атомов водорода в данной структуре указанными выше заместителями. Более предпочтительно один-три атома водорода замещены заместителями, как указано выше. Понятно, что заместитель может быть дополнительно замещен.

[49] Используемый в данном документе термин «замещенный» относится к фрагментам, содержащим заместители, замещающие водород при одном или нескольких атомах углерода главной цепи. Следует понимать, что «замещение» или «замещено» включает неявное условие, что такое замещение соответствует разрешенной валентности замещенного атома и заместителя и что замещение приводит к получению устойчивого соединения, например, которое не подвергается самопроизвольному преобразованию, такому как перегруппировка, циклизация, отщепление и т. д. Предполагается, что используемый в данном документе термин «замещенный» включает все допустимые заместители органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Допустимые заместители могут быть в количестве одного или более и одинаковыми или разными для подходящих органических соединений. Для целей данной заявки гетероатомы, такие как азот, могут содержать водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанных в данном документе, которые удовлетворяют валентностям гетероатомов.

[50] Заместители могут включать любые заместители, описанные в данном документе, например, такие заместители, если не указано иное, могут включать, например,

галоген, гидроксигруппа, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), алкокси, амино, амидо, имин, циано, сульфонил, гетероциклил, аралкил, гетероаралкил или ароматический или гетероароматический фрагмент. Специалистам в данной области техники будет понятно, что заместители сами могут быть замещены, если это является целесообразным. Например, заместители замещенного алкила могут включать замещенные и незамещенные формы амино, амидо, сульфонила и также эфиры, карбонилы (включая карбоксилаты и сложные эфиры),  $-CF_3$ ,  $-CN$  и т. п. Если конкретно не указано «незамещенный», ссылки на химические фрагменты в данном документе следует понимать как включающие замещенные варианты. Например, ссылка на «арильную» группу или фрагмент неявно включает как замещенные, так и незамещенные варианты.

[51] Используемый в данном документе термин «алкил» относится к неароматическому углеводороду с прямой или разветвленной цепью, который является полностью насыщенным. Как правило, алкильная группа с прямой или разветвленной цепью содержит от 1 до приблизительно 20 атомов углерода, предпочтительно от 1 до приблизительно 10, например, может быть C1-C10алкилом или, например, C1-C6алкилом, если не указано иное. Примеры алкильных групп с прямой и разветвленной цепью включают без ограничения метил, этил, 1-пропил (н-пропил), 2-пропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, 1-пентил, 2-пентил, 3-пентил, неопентил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 1-гептил, 2-гептил, 3-гептил, 4-гептил, 1-октил, 2-октил, 3-октил или 4-октил и т. п. Более того, термин «алкил», используемый в описании, примерах и формуле изобретения, включает как «незамещенные алкилы», так и «замещенные алкилы», последний из которых относится к алкильным фрагментам, содержащим заместители, замещающие водород при одном или более атомах углерода главной углеводородной цепи. «Алкильная» группа может быть необязательно замещена.

[52] Термин «Cx-Cy» при использовании в сочетании с химическим фрагментом, таким как ацил, ацилокси, алкил, алкенил, алкинил или алкокси, означает включение групп, которые содержат x-y атомов углерода в цепи. Например, термин «Cx-Cy» относится к замещенным или незамещенным насыщенным углеводородным группам, включая алкильные группы с прямой и разветвленной цепью, которые содержат x-y атомов углерода в цепи, включая галогеналкильные группы, такие как трифторметил и 2,2,2-трифторэтил и т. д. C0алкил указывает на атом водорода, где группа находится в концевом положении, связь, если она внутренняя.

[53] Используемый в данном документе термин «алкокси» относится к насыщенному алифатическому (алкильному) углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, связанному с атомом кислорода, который присоединен к основной структуре. Предпочтительно алкоксигруппы содержат один-шесть атомов углерода, т. е. могут представлять собой C1-C6алкокси. Примеры алкоксигрупп включают без ограничения метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, трет-бутокси, пентокси, 3-метилбутокси и т. п.

[54] Используемый в данном документе термин «алкоксиалкил» относится к

алкильной группе (как определено выше), замещенной алкоксигруппой, и может быть представлен общей формулой алкил-О-алкил. Примеры алкоксиалкильных групп включают без ограничения метил-О-этилен-, этил-О-этилен-.

[55] Используемый в данном документе термин «галогеналкил» относится к алкильной группе (как определено выше), замещенной одним или более галогенами. Моногалогеналкильный радикал, например, может содержать атом хлора, брома, йода или фтора. Дигалоген- и полигалогеналкильные радикалы могут содержать два или больше одинаковых или разных атомов галогена. Примеры галогеналкила включают без ограничения хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, дихлорэтил, дихлорпропил, фторметил, дифторметил, трифторметил, пентафторэтил, гептафторпропил, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторэтил, дифторпропил и т. п.

[56] Используемый в данном документе термин «галогеналкокси» относится к радикалам, в которых один или более атомов водорода алкоксигруппы замещены одним или более атомами галогена. Иллюстративные примеры «галогеналкоксильных» групп включают без ограничения дифторметокси (-OCHF<sub>2</sub>), трифторметокси (-OCF<sub>3</sub>) или трифторэтокси (-OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>).

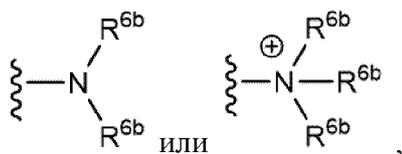
[57] Используемый в данном документе термин «арил» включает замещенные или незамещенные однокольцевые ароматические группы, в которых каждый атом кольца представляет собой углерод. Предпочтительно кольцо представляет собой 5-7-членное кольцо, более предпочтительно 6-членное кольцо. Термин «арил» также включает полициклические кольцевые системы, содержащие два или более циклических кольца, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соседних колец (сочлененных колец), где по меньшей мере одно из колец является ароматическим, например, другие циклические кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы. Термин «сочлененный» означает, что второе кольцо присоединено или образовано наличием двух смежных атомов, общих с первым кольцом. Термин «сочлененный» эквивалентен термину «конденсированный». Примеры арильных групп включают без ограничения фенил, нафтил, фенантрин, фенол, анилин, инданил, дигидробензофуранил, дигидроизобензофуранил, индолин, изоиндолин и т. п. Если не указано иное, описанные в данном документе арильные группы могут быть необязательно замещены.

[58] Используемые в данном документе, термины «полициклил», «полицикл» и «полициклический» относятся к двум или более кольцам (например, циклоалкилам, циклоалкенилам, циклоалкинилам, арилам, гетероарилам и/или гетероциклилам), в которых один или более атомов являются общими для двух смежных колец, например, кольца представляют собой «сочлененные кольца». Каждое из колец полицикла может быть замещено или незамещено. В некоторых вариантах осуществления каждое кольцо полицикла содержит 3-10 атомов в кольце, предпочтительно 5-7.

[59] Используемый в данном документе термин «ацил» относится к группе -C(=O)-R<sub>w</sub>, где R<sub>w</sub> необязательно замещен алкилом. Примеры «ацила» включают без ограничения

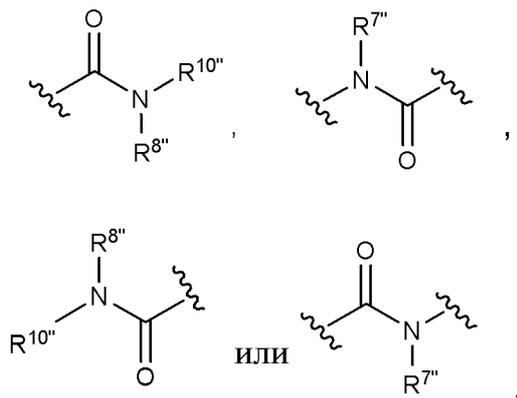
случаи, где  $R_w$  представляет собой C1-C10алкил(C1-C10ацил) или C1-C6-алкил(C1-C6ацил). В некоторых вариантах осуществления каждый вариант необязательно замещенного заместителя независимо выбран из группы, состоящей из H, OH, алкокси, циано, F и амино. Дополнительные примеры «ацила» включают  $-C(=O)-CH_3$ ,  $-C(=O)-CH_2-CH_3$ ,  $-C(=O)-CH_2-CH_2-CH_3$  или  $-C(=O)-CH(CH_3)_2$ .

[60] Используемые в данном документе термины «амин» и «амино» относятся как к незамещенным, так и к замещенным аминам и их солям, например, фрагменту, который может быть представлен:



где  $R^{6b}$  независимо представляет собой водород, алкил или циклоалкильную группу, или группы  $R^{6b}$ , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий 4-8 атомов в кольцевой структуре.

[61] Используемые в данном документе термины «амид» и «амидо» относятся к группе, представленной



где каждый  $R^{7''}$ ,  $R^{8''}$  и  $R^{10''}$  независимо представляет собой водород или гидрокарбильную группу, или  $R^{8''}$  и  $R^{10''}$ , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий 4-8 атомов в кольцевой структуре.

[62] Используемый в данном документе термин «ациламино» относится к аминогруппе, как определено выше, замещенной ацильной группой.

[63] Используемый в данном документе термин «аминокарбонил» относится к карбонильной группе, замещенной аминогруппой.

[64] Используемый в данном документе термин «алкиламино» относится к аминогруппе, как определено выше, замещенной по меньшей мере одной алкильной группой.

[65] Используемый в данном документе термин «аминоалкил» относится к алкильной группе, замещенной аминогруппой.

[66] Используемый в данном документе термин «амидоалкил» относится к алкильной группе, замещенной амидогруппой.

[67] Используемый в данном документе термин «цианоалкил» относится к алкильной группе, замещенной цианогруппой.

[68] Используемый в данном документе термин «циклоалкоксиялкил» относится к алкильной группе (как определено выше), замещенной циклоалкоксигруппой, и может быть представлен общей формулой циклоалкил-О-алкил. Примеры циклоалкоксиялкильных групп включают без ограничения циклопропил-О-метил-, циклопропил-О-этилен.

[69] Используемый в данном документе термин «гетероарилалкил» относится к алкильной группе, замещенной гетероарильной группой.

[70] Используемый в данном документе термин «гетероциклилалкил» относится к алкильной группе, замещенной гетероциклильной группой.

[71] Используемый в данном документе термин «гидроксиалкил» относится к алкильной группе, замещенной гидроксигруппой.

[72] Используемый в данном документе термин «циклоалкил» сам по себе или в сочетании с другим(другими) термином(терминами) относится к циклическому углеводороду, который является полностью насыщенным. «Циклоалкил» включает моноциклические, бициклические и трициклические кольца. Как правило, моноциклическая циклоалкильная группа содержит от 3 до приблизительно 10 атомов углерода, чаще 3-8 атомов углерода (например, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкил или, например, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>бициклоалкил, если не указано иное). Примеры моноциклических циклоалкилов включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и т. п. Второе кольцо бициклического циклоалкила или второе или третье кольца трициклического циклоалкила могут быть выбраны из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Циклоалкил включает бициклические и трициклические молекулы, в которых один, два или три или более атомов являются общими для двух колец. Циклоалкилы могут быть дополнительно замещены алкилами, алкенилами, алкокси, аминоалкилами, карбонилзамещенными алкилами, -CF<sub>3</sub>, -CN и т. п.

[73] Используемый в данном документе термин «циклоалкилалкил» относится к алкильной группе, замещенной циклоалкильной группой.

[74] Используемый в данном документе термин «циано» относится к -CN-группе.

[75] Используемый в данном документе термин «гидрокси» или «гидроксил» относится к -ОН-группе.

[76] Используемый в данном документе термин «галогено» или «галоген» сам по себе или в сочетании с другим(другими) термином(терминами) означает хлор, фтор, бром и йод.

[77] Используемый в данном документе термин «гетероатом» относится к атому любого элемента, отличного от углерода или водорода. Иллюстративные гетероатомы представляют собой азот (N), кислород (O), серу (S) и кремний (Si).

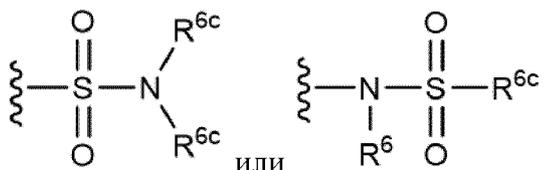
[78] Используемые в данном документе термины «гетероциклил», «гетероциклоалкил», «гетероцикл» и «гетероциклический» относятся к неароматической, насыщенной или частично насыщенной, в том числе моноциклической, полициклической

(например, бициклической, трициклической) мостиковой или сочлененной кольцевой системе из 3-15 членов, содержащей по меньшей мере один гетероатом или гетерогруппу, выбранные из O, N, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, NH или C(O), при этом остальные кольцевые атомы независимо выбирают из группы, состоящей из углерода, кислорода, азота и серы. Примеры «гетероциклоалкила» включают без ограничения азетидинил, оксетанил, имидазолидинил, пирролидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, пиразолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,4-диоксанил, диоксидотиоморфолинил, оксапиперазинил, оксапиперидинил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тетрагидротиофенил, дигидропиранил, индолинил, индолинилметил, 2-азабицикло[2.2.2]октанил, азоцинил, хроманил, ксантенил и их N-оксиды. Присоединение гетероциклоалкильного заместителя может происходить либо через атом углерода, либо через гетероатом. Гетероциклоалкильная группа может быть необязательно замещена одной или несколькими более подходящими группами из одной или более указанных выше групп. Предпочтительно «гетероциклоалкил» относится к 5-6-членному кольцу, выбранному из группы, состоящей из азетидинила, оксетанила, имидазолидинила, пирролидинила, оксазолидинила, тиазолидинила, пиразолидинила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, тетрагидропиранила, морфолинила, тиоморфолинила, 1,4-диоксанила и их N-оксидов. Более предпочтительно «гетероциклоалкил» включает азетидинил, пирролидинил, морфолинил и пиперидинил. Гетероциклоалкил необязательно замещен одной или более указанными выше группами.

[79] Используемый в данном документе термин «гетероарил» относится к замещенным или незамещенным ароматическим одиночным кольцевым структурам, предпочтительно 5-7-членным кольцам, более предпочтительно 5-6-членным кольцам, чьи кольцевые структуры включают по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно один-четыре гетероатома, более предпочтительно один или два гетероатома. Термин «гетероарил» также относится к замещенным или незамещенным ароматическим или частично ароматическим кольцевым системам, содержащим по меньшей мере один гетероатом и содержащим два или более циклических кольца (бициклических, трициклических или полициклических), содержащих 8-20 кольцевых атомов, предпочтительно 5-10 кольцевых атомов, которые могут быть связаны ковалентно, или сочленены, в которых два или более атома являются общими для двух смежных колец, где по меньшей мере одно из колец является гетероароматическим, например, другие циклические кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы. Кольца могут содержать атом N или S, где атом N или S необязательно окислен, или атом N необязательно кватернизован. Все гетероарилы необязательно замещены. Любое подходящее положение кольца гетероарильного фрагмента может быть ковалентно связано с определенной химической структурой. Примеры гетероарила включают без ограничения: фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, циннолинил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, 1H-тетразолил, оксадиазолил, тиадиазолил, триазолил, пиридил, пиримидинил, пиразинил,

пиридазинил, триазинил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензотиазолил, бензофуранил, бензотиенил, бензотриазилил, фталазинил, тиантрен, дибензофуранил, дибензотиенил, бензимидазолил, индолил, изоиндолил, индазолил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, пуринил, птеридинил, 9Н-карбазолил, альфа-карболил, индолизинил, бензоизотиазолил, бензоксазолил, пирролопиридил, фуропиридинил, пуринил, бензотиадиазолил, бензоксадиазолил, бензотриазолил, бензотриадиазолил, карбазолил, дибензотиенил, акридинил и т. п.

[80] Используемый в данном документе термин «сульфонамид» представлен:



где  $\text{R}^{6c}$  в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил или циклоалкильную группу, или группы  $\text{R}^{6c}$ , взятые вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, содержащий 4-8 атомов в кольцевой структуре.

[81] Используемый в данном документе термин «сульфонил» относится к группе  $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{6d}$ , где  $\text{R}^{6d}$  представляет собой алкил или циклоалкил.

[82] «Комбинированная терапия» представляет собой лечение, которое включает введение двух или более терапевтических средств, например, соединения формулы I и фермента аспарагиназы (ASНазы) или их производного, пациенту, нуждающемуся в этом.

[83] «Заболевание», «нарушение» и «состояние» применяются взаимозаменяемо в данном документе.

[84] «Индивид», «пациент» или «субъект» применяются взаимозаменяемо и включают любое животное, в том числе млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупный рогатый скот, овец, лошадей или приматов, и наиболее предпочтительно людей. Соединения, описанные в данном документе, можно вводить млекопитающему, такому как человек, но также можно вводить другим млекопитающим, таким как животное, нуждающееся в ветеринарном лечении, например, домашние животные (например, собаки, коты и т. п.), сельскохозяйственные животные (например, коровы, овцы, свиньи, лошади и т. п.) и лабораторные животные (например, крысы, мыши, морские свинки и т. п.).

[85] Соединения, описанные в данном документе, применимы для лечения заболеваний, контролируемых GCN2 (иногда обозначаемых аббревиатурой «заболевание, ассоциированное с GCN2» в данном описании), например, рака [например, колоректального рака (например, колоректального рака, рака прямой кишки, рака анального канала, наследственного колоректального рака, наследственного неполипозного колоректального рака, гастроинтестинальной стромальной опухоли, рака легкого (например, немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, злокачественной мезотелиомы), мезотелиомы, рака поджелудочной железы (например, рака протока поджелудочной железы, эндокринной опухоли поджелудочной железы), рака

глотки, рака гортани, рака пищевода, рака желудка (например, папиллярной аденокарциномы, муцинозной аденокарциномы, аденосквамозной карциномы), рака двенадцатиперстной кишки, рака тонкой кишки, рака молочной железы (например, инвазивной карциномы протоков, протоковой карциномы *in situ*, воспалительного рака молочной железы), рака яичников (например, эпителиальной карциномы яичников, внегонадной герминогенноклеточной опухоли, эмбрионально-клеточной опухоли яичников, опухоли яичника с низким злокачественным потенциалом), опухоли яичка, рака предстательной железы (например, гормонозависимого рака предстательной железы, негормонозависимого рака предстательной железы, кастрационно-резистентного рака предстательной железы), рака печени (например, гепатомы, первичного рака печени, рака внепеченочного желчного протока), рака щитовидной железы (например, медуллярной карциномы щитовидной железы), рака почки (например, почечно-клеточной карциномы (например, светлоклеточной почечно-клеточной карциномы), карциномы переходных клеток почечной лоханки и мочеточника), рака матки (например, рака шейки матки, рака тела матки, саркомы матки), хориокарциномы матки, опухоли головного мозга (например, медуллобластомы, глиомы, пинеальной астроцитомы, пилоцитарной астроцитомы, диффузной астроцитомы, анапластической астроцитомы, гипофизарной аденомы), ретинобластомы, рака кожи (например, базальноклеточной карциномы, злокачественной меланомы, меланомы)), саркомы (например, рабдомиосаркомы, лейомиосаркомы, саркомы мягких тканей, веретенноклеточной саркомы, остеосаркомы), злокачественной опухоли кости, рака мочевого пузыря, гемобластома (например, множественной миеломы, лейкоза, (например, острого миелоидного лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза (включая бластный криз хронического лейкоза)), злокачественной лимфомы, болезни Ходжкина, хронического миелопролиферативного заболевания), рака неизвестной первичной локализации], ингибитора роста рака, ингибитора метастазирования рака, промотора апоптоза, а также для профилактики или лечения предраковых поражений (например, миелодиспластического синдрома костного мозга).

[86] Соединения, описанные в данном документе, например, соединение формулы I, которое определено в данном документе, можно использовать в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими средствами для лечения нарушения, описанного в данном документе, такого как рак, описанный в данном документе. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, можно применять в комбинации с гормональными терапевтическими средствами, химиотерапевтическими средствами, иммунотерапевтическими средствами, лекарственными препаратами, ингибирующими действие фактора роста клеток и его рецептора, такими как ингибиторы PERK и ингибиторы аутофагии, фермент аспарагиназа (ASNaза) и т. п.

[87] «Фармацевтически или фармакологически приемлемый» включает молекулярные объекты и композиции, которые не вызывают побочных, аллергических или других нежелательных реакций при введении животному или человеку, в зависимости от

ситуации. Для введения человеку препараты должны соответствовать стандартам стерильности, пирогенности и общей безопасности и чистоты в соответствии с требованиями стандартов Отделения биологических препаратов FDA.

[88] Термин «фармацевтически приемлемый носитель» или «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество», используемый в данном документе, относится к любым возможным растворителям, дисперсным средам, покрытиям, изотоническим средствам и средствам, замедляющим абсорбцию, и т. п., которые являются совместимыми с фармацевтическим введением. Применение таких сред и средств для фармацевтически активных веществ широко известно в уровне техники. Композиции могут также содержать другие активные соединения, предусматривающие дополняющие, дополнительные или усиленные терапевтические функции.

[89] Термин «фармацевтическая композиция», используемый в данном документе, относится к композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, раскрытое в данном документе, составленной вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями.

[90] Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемая(приемлемые) соль(соли)» относится к солям, образуемым кислотными или основными группами, которые могут присутствовать в соединениях, используемых в композициях. Содержащиеся в композициях соединения, которые являются основными по своей природе, способны к образованию большого разнообразия солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Кислоты, которые можно применять для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты из таких основных соединений, представляют собой кислоты, которые образуют нетоксичные соли присоединения кислоты, т. е. соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, в том числе без ограничения соли малата, оксалата, хлорида, бромида, йодида, нитрата, сульфата, бисульфата, фосфата, кислого фосфата, изоникотината, ацетата, лактата, салицилата, цитрата, тартрата, олеата, танната, пантотената, битартрата, аскорбата, сукцината, малеата, гентизата, fumarата, глюконата, глюкароната, сахарата, формиата, бензоата, глутамата, метансульфоната, этансульфоната, бензолсульфоната, п-толуолсульфоната и памоата (т. е. 1,1'-метилден-бис-(2-гидрокси-3-нафтоата)). Соединения, включенные в композиции по настоящему изобретению, которые являются кислотными по своей природе, способны к образованию основных солей с различными фармакологически приемлемыми катионами. Примеры таких солей включают соли щелочных или щелочноземельных металлов, в частности соли кальция, магния, натрия, лития, цинка, калия и железа. Соединения, включенные в композиции по настоящему изобретению, которые включают основной или кислотный фрагмент, могут также образовывать фармацевтически приемлемые соли с различными аминокислотами. Соединения по настоящему изобретению могут содержать как кислотные, так и основные группы; например одну аминокислотную группу и одну группу карбоновой кислоты. В таком случае соединение может существовать в виде соли добавления кислоты, цвиттер-иона или

основной соли.

[91] Соединения по настоящему изобретению могут содержать один или более хиральных центров и, следовательно, существовать в виде стереоизомеров. Термин «стереоизомеры», при использовании в данном документе, включает все энантиомеры или диастереомеры. Такие соединения могут быть обозначены символом «R» или «S» в зависимости от конфигурации заместителей около стереогенного атома углерода, но специалисту в данной области техники будет ясно, что структура может явно обозначать хиральный центр. Такие соединения могут быть обозначены «(+))» и «(-))» на основе их свойств оптического вращения. Описанные в настоящем изобретении соединения охватывают различные стереоизомеры таких соединений и их смесей. Смеси энантиомеров или диастереомеров могут быть обозначены символом «(±))» в номенклатуре, но специалисту в данной области будет ясно, что структура может явно обозначать хиральный центр.

[92] В данном описании термин «терапевтически эффективное количество» означает количество соединения по настоящему изобретению, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ ткани, системы или животного (например, млекопитающего или человека), необходимого исследователю, ветеринару, врачу или другому медицинскому персоналу. Соединения, описанные в данном документе, вводят в терапевтически эффективных количествах для лечения нарушения.

[93] «Лечение» включает любой эффект, например уменьшение, снижение, модулирование или устранение, который приводит к облегчению состояния, заболевания, нарушения и т. п.

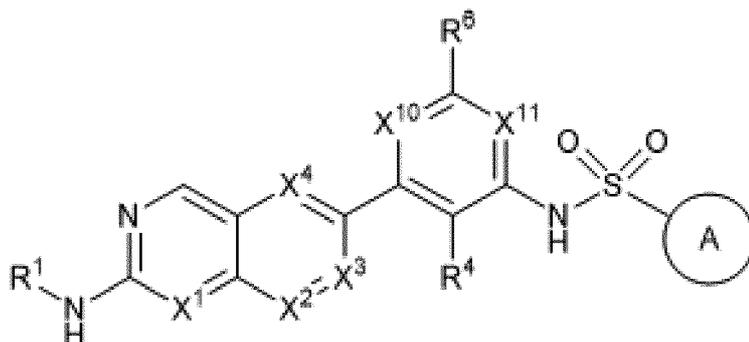
[94] Настоящее изобретение также включает изотопно меченые соединения, которые являются идентичными указанным в данном документе, за исключением того, что один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, которые являются отличными от атомной массы или массового числа, обычно встречаемых в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в раскрытые соединения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлора, такие как  $2\text{H}$ ,  $3\text{H}$ ,  $13\text{C}$ ,  $14\text{C}$ ,  $15\text{N}$ ,  $18\text{O}$ ,  $17\text{O}$ ,  $31\text{P}$ ,  $32\text{P}$ ,  $35\text{S}$ ,  $18\text{F}$  и  $36\text{Cl}$  соответственно. Например, соединение по настоящему изобретению может содержать один или более атомов H, замененных дейтерием.

[95] Отдельные энантиомеры и диастереомеры раскрытых соединений могут быть получены путем синтеза из коммерчески доступных исходных материалов, которые содержат асимметричные или стереогенные центры, или путем получения рацемической смеси с последующим применением способов разделения, хорошо известных специалистам средней квалификации в данной области техники. Такие способы разделения проиллюстрированы (1) присоединением смеси энантиомеров к хиральному вспомогательному реагенту, разделением полученной смеси диастереомеров путем перекристаллизации или хроматографии и высвобождением оптически чистого продукта из вспомогательного, (2) образованием соли, включающим оптически активное разделяющее

средство, (3) прямым разделением смеси оптических энантиомеров на колонках для хиральной жидкостной хроматографии или (4) кинетическим разделением с применением стереоселективных химических или ферментативных реагентов. Рацемические смеси могут также быть превращены в составляющие их энантиомеры посредством широко известных способов, таких как хиральная жидкостная хроматография или кристаллизация соединения в хиральном растворителе. Виды стереоселективного синтеза, химической или ферментативной реакции, в которой отдельное реагирующее вещество образует смесь стереоизомеров в неравных количествах во время образования нового стереоцентра или во время преобразования уже существующего, широко известны в уровне техники. Виды стереоселективного синтеза охватывают как энантио-, так и диастереоселективные преобразования, и могут включать применение хиральных вспомогательных веществ. Например, см. Carreira and Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009.

#### Соединения

[96] В одном варианте осуществления в данном документе описано соединение, представленное формулой I:

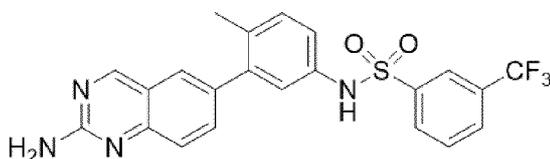


Формула I,

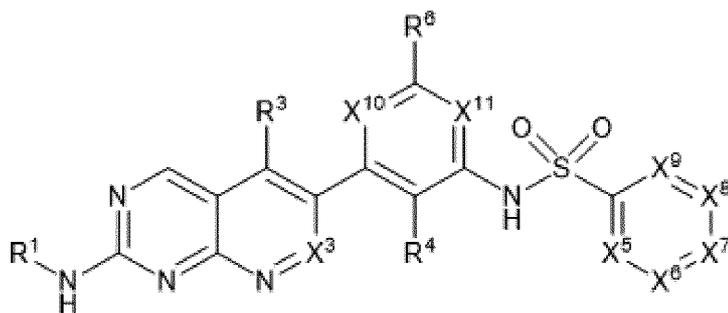
или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:

$X^1$  выбран из группы, состоящей из CH и N; каждый из  $X^2$  и  $X^3$  независимо выбран из группы, состоящей из N, CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, при условии, что  $X^2$  выбран из группы, состоящей из CH и N, и  $X^3$  выбран из группы, состоящей из CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>; при условии, что  $X^2$  выбран из группы, состоящей из CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, и  $X^3$  выбран из группы, состоящей из CH и N;  $X^4$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>3</sup> и N;  $X^{10}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>5</sup> и N;  $X^{11}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>7</sup> и N; R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила, (C=O)R<sup>13</sup>, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероцикла, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидроксид, гидроксидалкила, циано, цианоалкила и гетероцикла, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более

вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоксиды, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;  $R^2$  выбран из группы, состоящей из H и алкила;  $R^3$  выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена; каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и CN; каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила;  $R^{13}$  выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоксиды, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоксиды, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила; A выбран из группы, состоящей из замещенного 5-членного гетероарила, замещенного 6-членного гетероарила, пиридона и замещенного арильного кольца;  $L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и алкила, где алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;  $E^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила, где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила;  $E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена; и каждый p независимо равняется 0, 1 или 2; при условии, что соединение не представляет собой:



[97] В некоторых вариантах осуществления соединения представлено формулой I-A:

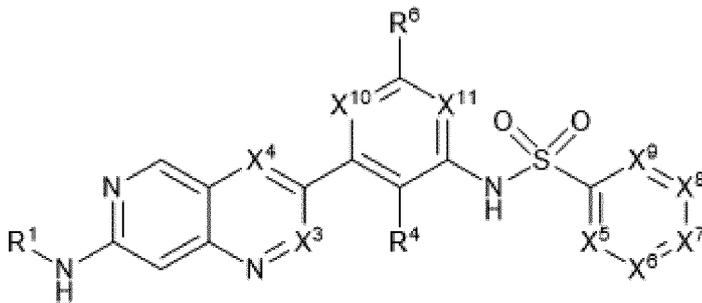


Формула I-A,

или его фармацевтически приемлемой солью, энантимером, стереоизомером или таутомером, где:  $X^3$  выбран из группы, состоящей из CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>;  $X^5$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>8</sup> и N;  $X^6$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>9</sup> и N;  $X^7$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>10</sup> и N;  $X^8$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>11</sup> и N;  $X^9$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>8</sup> и N, при условии, что не более чем три из  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $X^8$  и  $X^9$  представляют собой N;  $X^{10}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>5</sup> и N;  $X^{11}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>7</sup> и N;  $R^1$  выбран из группы, состоящей из H, алкила, (C=O)R<sup>13</sup>, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероцикла, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероцикла, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфоила;  $R^2$  выбран из группы, состоящей из H и алкила;  $R^3$  выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена; каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, amino, алкила, галогеналкила и CN; каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила;  $R^8$  выбран из группы, состоящей из алкокси, алкиламино, циклоалкокси, циклоалкиламино, галогена, H, алкила, галогеналкокси, галогеналкила, амида, алкоксикарбонила, гидроксиалкила, гидрокси и CN; каждый из  $R^9$ ,  $R^{10}$  и  $R^{11}$  независимо выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, amino, аминоалкила, аминокциклоалкила, аминоккарбонила, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино, H, цианоалкила, алкила, циклоалкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, галогеналкила, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила;  $R^{13}$  выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано,

цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминокла, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфофила;  $L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1$ - $C_6$ алкила, где  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;  $E^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфофила, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила, где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила;  $E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена; и каждый p независимо равняется 0, 1 или 2.

[98] В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой I-B:

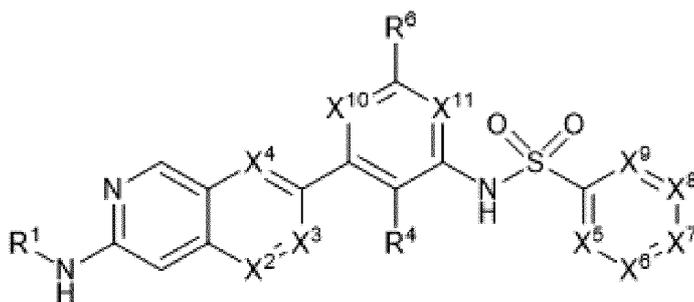


Формула I-B,

или его фармацевтически приемлемой солью, энантиомером, стереоизомером или таутомером, где:  $X^3$  выбран из группы, состоящей из CH, C-O- $L^2$ - $E^2$ , C- $L^2$ - $E^2$  и C-N( $R^2$ )- $L^2$ - $E^2$ ;  $X^4$  выбран из группы, состоящей из  $CR^3$  и N;  $X^5$  выбран из группы, состоящей из  $CR^8$  и N;  $X^6$  выбран из группы, состоящей из  $CR^9$  и N;  $X^7$  выбран из группы, состоящей из  $CR^{10}$  и N;  $X^8$  выбран из группы, состоящей из  $CR^{11}$  и N;  $X^9$  выбран из группы, состоящей из  $CR^8$  и N, при условии, что не более чем три из  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $X^8$  и  $X^9$  представляют собой N;  $X^{10}$  выбран из группы, состоящей из  $CR^5$  и N;  $X^{11}$  выбран из группы, состоящей из  $CR^7$  и N;  $R^1$  выбран из группы, состоящей из H, алкила, (C=O) $R^{13}$ , циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминокла, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминокла, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфофила;  $R^2$  выбран из группы, состоящей

из Н и алкила; R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из Н, алкила и галогена; каждый из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, Н, алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и CN; каждый из R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, Н и алкила; R<sup>8</sup> выбран из группы, состоящей из алкокси, алкиламино, циклоалкокси, циклоалкиламино, галогена, Н, алкила, галогеналкокси, галогеналкила, амида, алкоксикарбонила, гидроксикалкила, гидрокси и CN; каждый из R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> и R<sup>11</sup> независимо выбран из группы, состоящей из гидроксикалкила, гидроксикалкила, алкоксикалкила, алкоксикалкила, амина, аминалкила, аминоциклоалкила, аминакарбонила, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино, Н, цианоалкила, алкила, циклоалкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, галогеналкила, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклила; R<sup>13</sup> выбран из группы, состоящей из Н, алкила, циклоалкила, алкоксикалкила, циклоалкоксикалкила, аминалкила, гетероциклила, гетероциклила, арила, гетероарила и гетероарила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксикалкила, гидрокси, гидроксикалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксикалкила, амида, амина, аминалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксикалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонилла; L<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из прямой связи и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил необязательно замещен (E<sup>21</sup>)<sub>p</sub>; E<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксикалкила, циано, галогена, сульфонилла, Н, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила, где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амина, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксикалкила, оксо, циано и цианоалкила; E<sup>21</sup> в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из Н, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксикалкила и галогена; и каждый p независимо равняется 0, 1 или 2.

[99] В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой I-C:



Формула I-C,

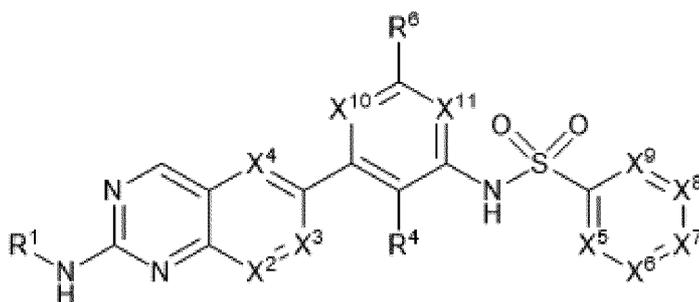
или его фармацевтически приемлемой солью, энантиомером, стереоизомером или

таутомером, где:

каждый из  $X^2$  и  $X^3$  независимо выбран из группы, состоящей из N, CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, при условии, что  $X^2$  выбран из группы, состоящей из CH и N, и  $X^3$  выбран из группы, состоящей из CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>; при условии, что  $X^2$  выбран из группы, состоящей из CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и  $X^3$  выбран из группы, состоящей из CH и N;  $X^4$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>3</sup> и N;  $X^5$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>8</sup> и N;  $X^6$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>9</sup> и N;  $X^7$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>10</sup> и N;  $X^8$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>11</sup> и N;  $X^9$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>8</sup> и N, при условии, что не более чем три из  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $X^8$  и  $X^9$  представляют собой N;  $X^{10}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>5</sup> и N;  $X^{11}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>7</sup> и N; R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила, (C=O)R<sup>13</sup>, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила; R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из H и алкила; R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена; каждый из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и CN; каждый из R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила; R<sup>8</sup> выбран из группы, состоящей из алкокси, алкиламино, циклоалкокси, циклоалкиламино, галогена, H, алкила, галогеналкокси, галогеналкила, амида, алкоксикарбонила, гидроксиалкила, гидрокси и CN; каждый из R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> и R<sup>11</sup> независимо выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, амина, аминоалкила, аминокислоты, аминокислоты, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино, H, цианоалкила, алкила, циклоалкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, галогеналкила, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила; R<sup>13</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила; L<sup>2</sup> выбран из

группы, состоящей из прямой связи и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил необязательно замещен (E<sup>21</sup>)<sub>p</sub>; E<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонилгруппы, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила, где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидроксигруппы, гидроксигруппы, оксо, циано и цианоалкила; E<sup>21</sup> в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидроксигруппы, гидроксигруппы и галогена; и каждый p независимо равняется 0, 1 или 2.

[100] В некоторых вариантах осуществления соединения представлено формулой I-D:



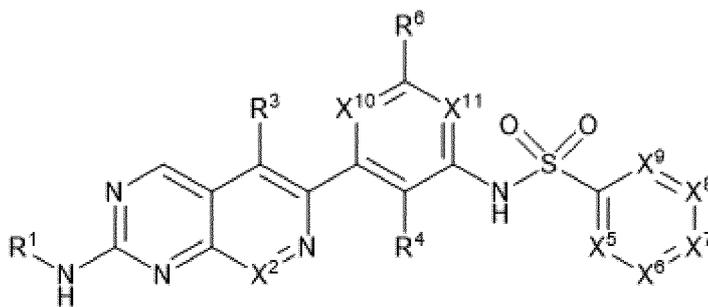
Формула I-D,

или его фармацевтически приемлемой солью, энантиомером, стереоизомером или таутомером, где:

каждый из X<sup>2</sup> и X<sup>3</sup> независимо выбран из группы, состоящей из N, CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, при условии, что X<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из CH и N, и X<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>; при условии, что X<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и X<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из CH и N; X<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из CR<sup>3</sup> и N; X<sup>5</sup> выбран из группы, состоящей из CR<sup>8</sup> и N; X<sup>6</sup> выбран из группы, состоящей из CR<sup>9</sup> и N; X<sup>7</sup> выбран из группы, состоящей из CR<sup>10</sup> и N; X<sup>8</sup> выбран из группы, состоящей из CR<sup>11</sup> и N; X<sup>9</sup> выбран из группы, состоящей из CR<sup>8</sup> и N, при условии, что не более чем три из X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup>, X<sup>8</sup> и X<sup>9</sup> представляют собой N; X<sup>10</sup> выбран из группы, состоящей из CR<sup>5</sup> и N; X<sup>11</sup> выбран из группы, состоящей из CR<sup>7</sup> и N; R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила, (C=O)R<sup>13</sup>, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидроксигруппы, гидроксигруппы, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидроксигруппы, гидроксигруппы, оксо, циано, цианоалкила и сульфонилгруппы; R<sup>2</sup> выбран из

группы, состоящей из H и алкила; R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена; каждый из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, amino, алкила, галогеналкила и CN; каждый из R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила; R<sup>8</sup> выбран из группы, состоящей из алкокси, алкиламино, циклоалкокси, циклоалкиламино, галогена, H, алкила, галогеналкокси, галогеналкила, амида, алкоксикарбонила, гидроксиалкила, гидрокси и CN; каждый из R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> и R<sup>11</sup> независимо выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, amino, aminoалкила, aminoциклоалкила, aminoкарбонила, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино, H, цианоалкила, алкила, циклоалкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, галогеналкила, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила; R<sup>13</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, aminoалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, aminoалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила; L<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из прямой связи и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил необязательно замещен (E<sup>21</sup>)<sub>p</sub>; E<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила, где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила; E<sup>21</sup> в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена; и каждый p независимо равняется 0, 1 или 2.

[101] В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой I-E:



Формула I-E,

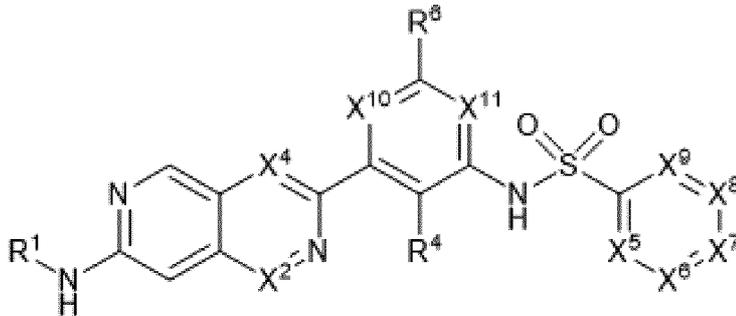
или его фармацевтически приемлемой солью, энантиомером, стереоизомером или

таутомером, где:

$X^2$  выбран из группы, состоящей из  $CH$ ,  $C-O-L^2-E^2$ ,  $C-L^2-E^2$  и  $C-N(R^2)-L^2-E^2$ ;  $X^5$  выбран из группы, состоящей из  $CR^8$  и  $N$ ;  $X^6$  выбран из группы, состоящей из  $CR^9$  и  $N$ ;  $X^7$  выбран из группы, состоящей из  $CR^{10}$  и  $N$ ;  $X^8$  выбран из группы, состоящей из  $CR^{11}$  и  $N$ ;  $X^9$  выбран из группы, состоящей из  $CR^8$  и  $N$ ; при условии, что не более чем три из  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $X^8$  и  $X^9$  представляют собой  $N$ ;  $X^{10}$  выбран из группы, состоящей из  $CR^5$  и  $N$ ;  $X^{11}$  выбран из группы, состоящей из  $CR^7$  и  $N$ ;  $R^1$  выбран из группы, состоящей из  $H$ , алкила,  $(C=O)R^{13}$ , циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;  $R^2$  выбран из группы, состоящей из  $H$  и алкила;  $R^3$  выбран из группы, состоящей из  $H$ , алкила и галогена; каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $H$ , алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и  $CN$ ; каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $H$  и алкила;  $R^8$  выбран из группы, состоящей из алкокси, алкиламино, циклоалкокси, циклоалкиламино, галогена,  $H$ , алкила, галогеналкокси, галогеналкила, амида, алкоксикарбонила, гидроксиалкила, гидрокси и  $CN$ ; каждый из  $R^9$ ,  $R^{10}$  и  $R^{11}$  независимо выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, амина, аминоалкила, аминокислоты, аминокислоты, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино,  $H$ , цианоалкила, алкила, циклоалкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, галогеналкила, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила;  $R^{13}$  выбран из группы, состоящей из  $H$ , алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;  $L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1-C_6$ алкила, где  $C_1-C_6$ алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ );  $E^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила,  $H$ , алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила, где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами

заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила; E<sup>21</sup>, в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена; и каждый p независимо равняется 0, 1 или 2.

[102] В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой I-F:



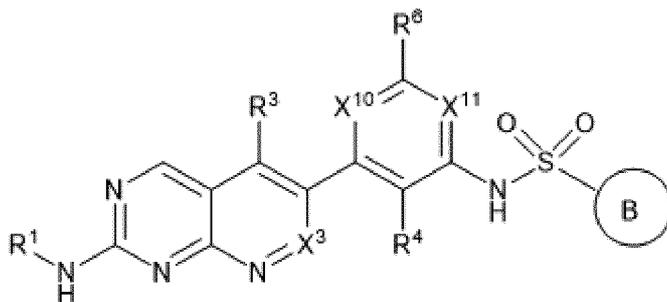
Формула I-F,

или его фармацевтически приемлемой солью, энантиомером, стереоизомером или таутомером, где:

X<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>; X<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из CR<sup>3</sup> и N; X<sup>5</sup> выбран из группы, состоящей из CR<sup>8</sup> и N; X<sup>6</sup> выбран из группы, состоящей из CR<sup>9</sup> и N; X<sup>7</sup> выбран из группы, состоящей из CR<sup>10</sup> и N; X<sup>8</sup> выбран из группы, состоящей из CR<sup>11</sup> и N; X<sup>9</sup> выбран из группы, состоящей из CR<sup>8</sup> и N, при условии, что не более чем три из X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup>, X<sup>7</sup>, X<sup>8</sup> и X<sup>9</sup> представляют собой N; X<sup>10</sup> выбран из группы, состоящей из CR<sup>5</sup> и N; X<sup>11</sup> выбран из группы, состоящей из CR<sup>7</sup> и N; R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила, (C=O)R<sup>13</sup>, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила; R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из H и алкила; R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена; каждый из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, amino, алкила, галогеналкила и CN; каждый из R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила; R<sup>8</sup> выбран из группы, состоящей из алкокси, алкиламино, циклоалкокси, циклоалкиламино, галогена, H, алкила, галогеналкокси, галогеналкила, амида, алкоксикарбонила, гидроксиалкила, гидрокси и CN; каждый из R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> и R<sup>11</sup> независимо выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила,

алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, amino, aminoалкила, aminoциклоалкила, aminoкарбонила, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино, H, цианоалкила, алкила, циклоалкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, галогеналкила, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила; R<sup>13</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, aminoалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, aminoалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила; L<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из прямой связи и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил необязательно замещен (E<sup>21</sup>)<sub>p</sub>; E<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила, где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила; E<sup>21</sup> в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена; и каждый p независимо равняется 0, 1 или 2.

[103] В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой I-G:



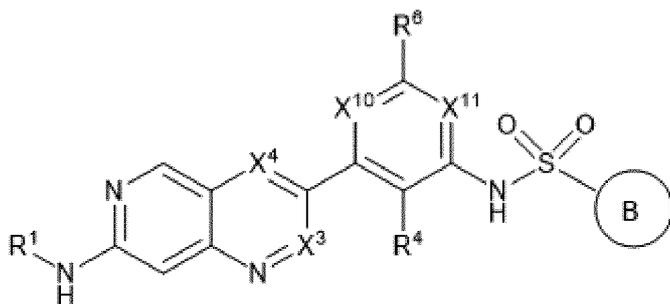
Формула I-G,

или его фармацевтически приемлемой солью, энантиомером, стереоизомером или таутомером, где:

X<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>; X<sup>10</sup> выбран из группы, состоящей из CR<sup>5</sup> и N; X<sup>11</sup> выбран из группы, состоящей из CR<sup>7</sup> и N; R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила, (C=O)R<sup>13</sup>, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, aminoалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы,

состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;  $R^2$  выбран из группы, состоящей из H и алкила;  $R^3$  выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена; каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и CN; каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила;  $R^{12}$  отдельно и независимо выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, амина, аминоалкила, аминокциклоалкила, аминоккарбонила, ациламино, галогена, циано, галогеналкила, алкокси, алкиламино, H, цианоалкила, алкила, циклоалкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклила и гетероциклилалкила;  $R^{13}$  выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила; В выбран из группы, состоящей из пятичленного гетероарила, шестичленного гетероарила и пиридона, где пяти- или шестичленное гетероарильное кольцо или пиридон необязательно замещены  $R^{12}$  в каждом замещаемом положении;  $L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1$ - $C_6$ алкила, где  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;  $E^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила, где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила;  $E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена; и каждый p независимо равняется 0, 1 или 2.

[104] В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой I-H:



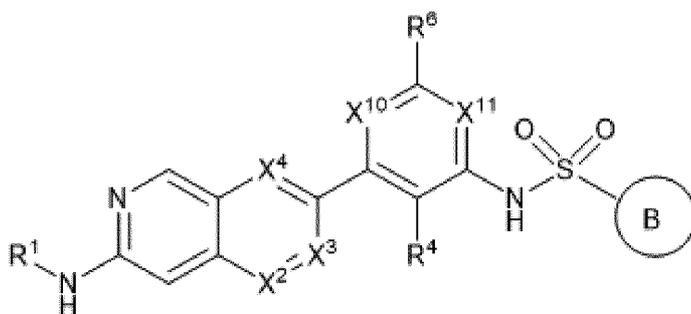
Формула I-H,

или его фармацевтически приемлемой солью, энантимером, стереоизомером или таутомером, где:

$X^3$  выбран из группы, состоящей из CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>;  $X^4$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>3</sup> и N;  $X^{10}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>5</sup> и N;  $X^{11}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>7</sup> и N; R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила, (C=O)R<sup>13</sup>, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонилла; R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из H и алкила; R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена; каждый из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, amino, алкила, галогеналкила и CN; каждый из R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила; R<sup>12</sup> отдельно и независимо выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, amino, аминоалкила, аминоциклоалкила, аминокарбонила, ациламино, галогена, циано, галогеналкила, алкокси, алкиламино, H, цианоалкила, алкила, циклоалкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклила и гетероциклилалкила; R<sup>13</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонилла; B выбран из группы, состоящей из пятичленного гетероарила, шестичленного гетероарила и пиридона,

где пяти- или шестичленное гетероарильное кольцо или пиридон необязательно замещены  $R^{12}$  в каждом замещаемом положении;  $L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1$ - $C_6$ алкила, где  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;  $E^2$  выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила, где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидроксигруппы, гидроксигруппы, оксо, циано и цианоалкила;  $E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидроксигруппы, гидроксигруппы и галогена; и каждый p независимо равняется 0, 1 или 2.

[105] В некоторых вариантах осуществления соединения представлено формулой I-J:



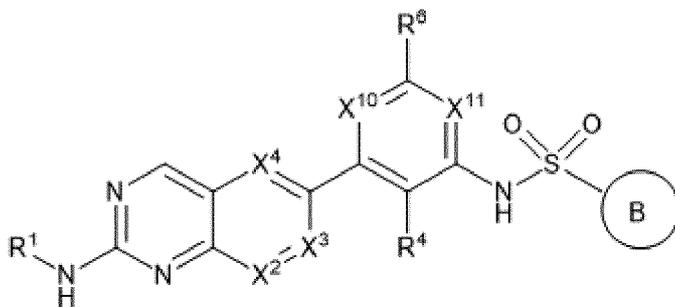
Формула I-J,

или его фармацевтически приемлемой солью, энантиомером, стереоизомером или таутомером, где:

каждый из  $X^2$  и  $X^3$  независимо выбран из группы, состоящей из N, CH, C-O- $L^2$ - $E^2$ , C- $L^2$ - $E^2$  и C-N( $R^2$ )- $L^2$ - $E^2$ , при условии, что  $X^2$  выбран из группы, состоящей из CH и N, и  $X^3$  выбран из группы, состоящей из CH, C-O- $L^2$ - $E^2$ , C- $L^2$ - $E^2$  и C-N( $R^2$ )- $L^2$ - $E^2$ ; при условии, что  $X^2$  выбран из группы, состоящей из CH, C-O- $L^2$ - $E^2$ , C- $L^2$ - $E^2$  и C-N( $R^2$ )- $L^2$ - $E^2$ , и  $X^3$  выбран из группы, состоящей из CH и N;  $X^4$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>3</sup> и N;  $X^{10}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>5</sup> и N;  $X^{11}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>7</sup> и N;  $R^1$  выбран из группы, состоящей из H, алкила, (C=O) $R^{13}$ , циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидроксигруппы, гидроксигруппы, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидроксигруппы, гидроксигруппы, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;  $R^2$  выбран из группы, состоящей из H и алкила;  $R^3$  выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена; каждый из  $R^4$  и  $R^5$

независимо выбран из группы, состоящей из галогена, Н, алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и CN; каждый из R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, Н и алкила; R<sup>12</sup> отдельно и независимо выбран из группы, состоящей из гидроксильного алкила, гидроксильного циклоалкила, алкоксильного алкила, алкоксильного циклоалкила, амина, аминильного алкила, аминильного циклоалкила, аминильного карбонильного алкила, ациламино, галогена, циано, галогеналкила, алкокси, алкиламино, Н, цианоалкила, алкила, циклоалкила, гетероциклического алкила и гетероциклического алкила; R<sup>13</sup> выбран из группы, состоящей из Н, алкила, циклоалкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, алкоксильного алкила, циклоалкоксильного алкила, аминильного алкила, гетероциклического алкила, гетероциклического алкила, арила, гетероарила и гетероарильного алкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксильного алкила, гидроксильного алкила, гидроксильного алкила, циано, цианоалкила и гетероциклического алкила, и где гетероциклический алкил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксильного алкила, амида, амина, аминильного алкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидроксильного алкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонильного алкила; В выбран из группы, состоящей из пятичленного гетероарила, шестичленного гетероарила и пиридона, где пяти- или шестичленное гетероарильное кольцо или пиридон необязательно замещены R<sup>12</sup> в каждом замещаемом положении; L<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из прямой связи и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил необязательно замещен (E<sup>21</sup>)<sub>p</sub>; E<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из гидроксильного алкила, алкокси, алкоксильного алкила, циано, галогена, сульфонильного алкила, Н, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклического алкила, где гетероциклический алкил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидроксильного алкила, оксо, циано и цианоалкила; E<sup>21</sup> в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из Н, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидроксильного алкила, гидроксильного алкила и галогена; и каждый p независимо равняется 0, 1 или 2.

[106] В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой I-K:



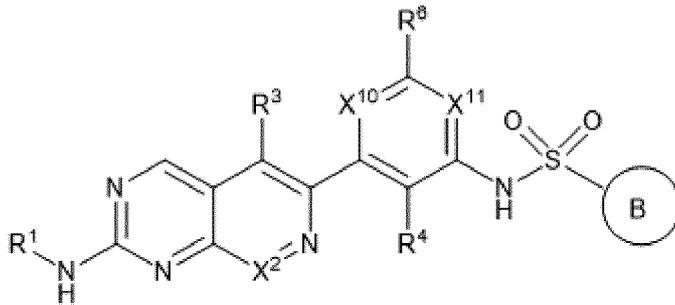
Формула I-K,

или его фармацевтически приемлемой солью, энантиомером, стереоизомером или таутомером, где:

каждый из  $X^2$  и  $X^3$  независимо выбран из группы, состоящей из N, CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, при условии, что  $X^2$  выбран из группы, состоящей из CH и N, и  $X^3$  выбран из группы, состоящей из CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>; при условии, что  $X^2$  выбран из группы, состоящей из CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, и  $X^3$  выбран из группы, состоящей из CH и N;  $X^4$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>3</sup> и N;  $X^{10}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>5</sup> и N;  $X^{11}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>7</sup> и N; R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила, (C=O)R<sup>13</sup>, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила; R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из H и алкила; R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена; каждый из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и CN; каждый из R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила; R<sup>12</sup> отдельно и независимо выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, амина, аминоалкила, аминциклоалкила, аминкарбонила, ациламино, галогена, циано, галогеналкила, алкокси, алкиламино, H, цианоалкила, алкила, циклоалкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклила и гетероциклилалкила; R<sup>13</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила; В выбран из группы, состоящей из пятичленного гетероарила, шестичленного гетероарила и пиридона, где пяти- или шестичленное гетероарильное кольцо или пиридон необязательно замещены R<sup>12</sup> в каждом замещаемом положении; L<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из прямой связи и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил необязательно замещен (E<sup>21</sup>)<sub>p</sub>; E<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила, где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо

выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидроксид, гидроксидалкила, оксо, циано и цианоалкила;  $E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидроксид, гидроксидалкила и галогена; и каждый  $p$  независимо равняется 0, 1 или 2.

[107] В некоторых вариантах осуществления соединения представлено формулой I-L:



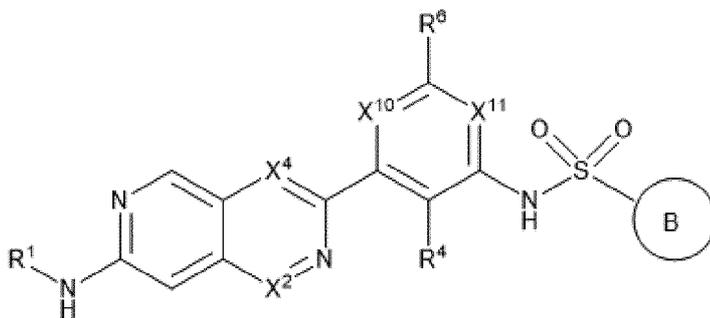
Формула I-L,

или его фармацевтически приемлемой солью, энантиомером, стереоизомером или таутомером, где:

$X^2$  выбран из группы, состоящей из CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>;  $X^{10}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>5</sup> и N;  $X^{11}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>7</sup> и N;  $R^1$  выбран из группы, состоящей из H, алкила, (C=O)R<sup>13</sup>, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидроксид, гидроксидалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидроксид, гидроксидалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;  $R^2$  выбран из группы, состоящей из H и алкила;  $R^3$  выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена; каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и CN; каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила;  $R^{12}$  отдельно и независимо выбран из группы, состоящей из гидроксидалкила, гидроксидциклоалкила, алкоксиалкила, алкоксидциклоалкила, амина, аминоалкила, аминодциклоалкила, аминодкарбонила, ациламино, галогена, циано, галогеналкила, алкокси, алкиламино, H, цианоалкила, алкила, циклоалкила, гетероциклила и гетероциклилалкила;  $R^{13}$  выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей,

независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоксидалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила; В выбран из группы, состоящей из пятичленного гетероарила, шестичленного гетероарила и пиридона, где пяти- или шестичленное гетероарильное кольцо или пиридон необязательно замещены  $R^{12}$  в каждом замещаемом положении;  $L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1-C_6$ алкила, где  $C_1-C_6$ алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;  $E^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила, где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила;  $E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена; и каждый p независимо равняется 0, 1 или 2.

[108] В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой I-M:



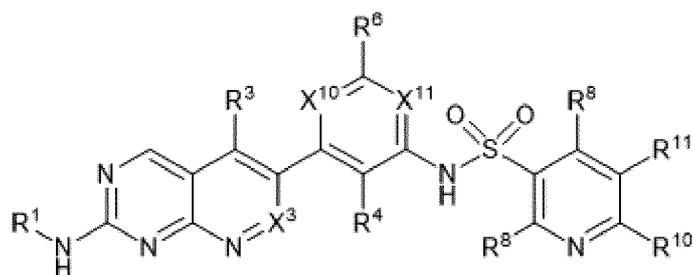
Формула I-M,

или его фармацевтически приемлемой солью, энантиомером, стереоизомером или таутомером, где:

$X^2$  выбран из группы, состоящей из CH, C-O- $L^2$ - $E^2$ , C- $L^2$ - $E^2$  и C-N( $R^2$ )- $L^2$ - $E^2$ ;  $X^4$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>3</sup> и N;  $X^{10}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>5</sup> и N;  $X^{11}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>7</sup> и N;  $R^1$  выбран из группы, состоящей из H, алкила, (C=O)R<sup>13</sup>, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоксидалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила,

алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;  $R^2$  выбран из группы, состоящей из H и алкила;  $R^3$  выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена; каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и CN; каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила;  $R^{12}$  отдельно и независимо выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, амина, аминоалкила, аминциклоалкила, аминкарбонила, ациламино, галогена, циано, галогеналкила, алкокси, алкиламино, H, цианоалкила, алкила, циклоалкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклила и гетероциклилалкила;  $R^{13}$  выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила; В выбран из группы, состоящей из пятичленного гетероарила, шестичленного гетероарила и пиридона, где пяти- или шестичленное гетероарильное кольцо или пиридон необязательно замещены  $R^{12}$  в каждом замещаемом положении;  $L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1$ - $C_6$ алкила, где  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;  $E^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила, где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила;  $E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена; и каждый p независимо равняется 0, 1 или 2.

[109] В некоторых вариантах осуществления соединения представлено формулой I-N:



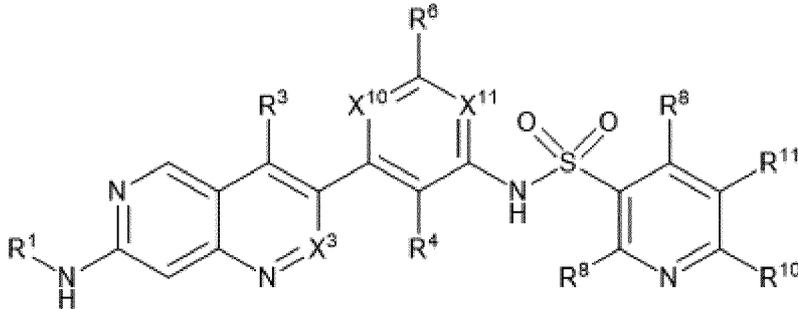
Формула I-N,

или его фармацевтически приемлемой солью, энантиомером, стереоизомером или таутомером, где:

$X^3$  выбран из группы, состоящей из  $\text{CH}$ ,  $\text{C-O-L}^2\text{-E}^2$ ,  $\text{C-L}^2\text{-E}^2$  и  $\text{C-N(R}^2\text{)-L}^2\text{-E}^2$ ;  $X^{10}$  выбран из группы, состоящей из  $\text{CR}^5$  и  $\text{N}$ ;  $X^{11}$  выбран из группы, состоящей из  $\text{CR}^7$  и  $\text{N}$ ;  $\text{R}^1$  выбран из группы, состоящей из  $\text{H}$ , алкила,  $(\text{C=O})\text{R}^{13}$ , циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;  $\text{R}^2$  выбран из группы, состоящей из  $\text{H}$  и алкила;  $\text{R}^3$  выбран из группы, состоящей из  $\text{H}$ , алкила и галогена; каждый из  $\text{R}^4$  и  $\text{R}^5$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $\text{H}$ , алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и  $\text{CN}$ ;  $\text{R}^6$  выбран из группы, состоящей из галогена,  $\text{H}$  и алкила;  $\text{R}^7$  выбран из группы, состоящей из  $\text{H}$  и  $\text{F}$ ;  $\text{R}^8$  выбран из группы, состоящей из алкокси, алкиламино, циклоалкокси, циклоалкиламино, галогена,  $\text{H}$ , алкила, галогеналкокси, галогеналкила, амида, алкоксикарбонила, гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, гидрокси и  $\text{CN}$ ; каждый из  $\text{R}^{10}$  и  $\text{R}^{11}$  независимо выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, амина, аминоалкила, аминоклоалкила, аминокарбонила, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино,  $\text{H}$ , цианоалкила, алкила, циклоалкила, галогеналкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила;  $\text{R}^{13}$  выбран из группы, состоящей из  $\text{H}$ , алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;  $\text{L}^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, где  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил необязательно замещен ( $\text{E}^{21}$ );  $\text{E}^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила,  $\text{H}$ , алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила, где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо,

циано и цианоалкила; E<sup>21</sup> в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидроксид, гидроксиалкила и галогена; и каждый p независимо равняется 0, 1 или 2.

[110] В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой I-O:



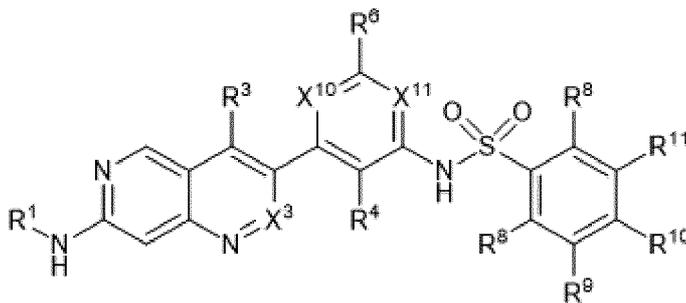
Формула I-O,

или его фармацевтически приемлемой солью, энантиомером, стереоизомером или таутомером, где:

X<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>; X<sup>10</sup> выбран из группы, состоящей из CR<sup>5</sup> и N; X<sup>11</sup> выбран из группы, состоящей из CR<sup>7</sup> и N; R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила, (C=O)R<sup>13</sup>, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидроксид, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидроксид, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфоила; R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из H и алкила; R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена; каждый из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и CN; R<sup>6</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила; R<sup>7</sup> выбран из группы, состоящей из H и F; R<sup>8</sup> выбран из группы, состоящей из алкокси, алкиламино, циклоалкокси, циклоалкиламино, галогена, H, алкила, галогеналкокси, галогеналкила, амида, алкоксикарбонила, гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, гидроксид и CN; каждый из R<sup>10</sup> и R<sup>11</sup> независимо выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, амина, аминоалкила, аминциклоалкила, аминкарбонила, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино, H, цианоалкила, алкила, циклоалкила, галогеналкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила; R<sup>13</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из

арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоксалила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфоила;  $L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1$ - $C_6$ алкила, где  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;  $E^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфоила, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила, где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила;  $E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена; и каждый p независимо равняется 0, 1 или 2.

[111] В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой I-P:

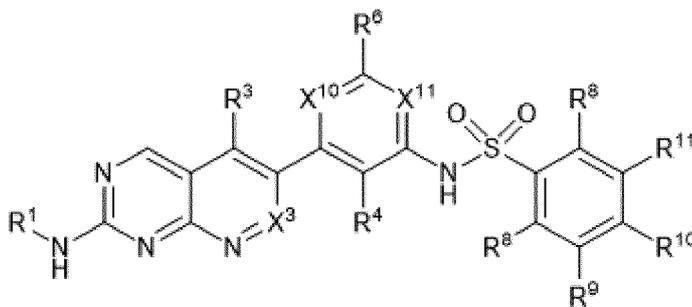


Формула I-P,

или его фармацевтически приемлемой солью, энантиомером, стереоизомером или таутомером, где:  $X^3$  выбран из группы, состоящей из CH, C-O- $L^2$ - $E^2$ , C- $L^2$ - $E^2$  и C-N( $R^2$ )- $L^2$ - $E^2$ ;  $X^{10}$  выбран из группы, состоящей из  $CR^5$  и N;  $X^{11}$  выбран из группы, состоящей из  $CR^7$  и N;  $R^1$  выбран из группы, состоящей из H, алкила, (C=O) $R^{13}$ , циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоксалила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоксалила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфоила;  $R^2$  выбран из группы, состоящей из H и алкила;  $R^3$  выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена; каждый из  $R^4$  и  $R^5$

независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и CN; R<sup>6</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила; R<sup>7</sup> выбран из группы, состоящей из H и F; R<sup>8</sup> выбран из группы, состоящей из алкокси, алкиламино, циклоалкокси, циклоалкиламино, галогена, H, алкила, галогеналкокси, галогеналкила, амида, алкоксикарбонила, гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, гидрокси и CN; каждый из R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> и R<sup>11</sup> независимо выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, амина, аминалкила, аминоциклоалкила, аминокрбонила, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино, H, цианоалкила, алкила, циклоалкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, галогеналкила, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила; R<sup>13</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонилла; L<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из прямой связи и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил необязательно замещен (E<sup>21</sup>)<sub>p</sub>; E<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонилла, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила, где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонилла; E<sup>21</sup> в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена; и каждый p независимо равняется 0, 1 или 2.

[112] В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой I-Q:



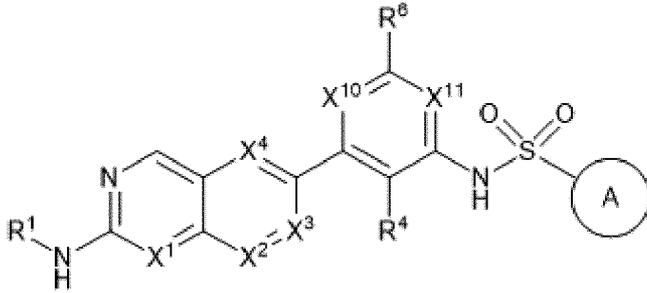
Формула I-Q,

или его фармацевтически приемлемой солью, энантимером, стереоизомером или таутомером, где:

$X^3$  выбран из группы, состоящей из  $\text{CH}$ ,  $\text{C-O-L}^2\text{-E}^2$ ,  $\text{C-L}^2\text{-E}^2$  и  $\text{C-N(R}^2\text{)-L}^2\text{-E}^2$ ;  $X^{10}$  выбран из группы, состоящей из  $\text{CR}^5$  и  $\text{N}$ ;  $X^{11}$  выбран из группы, состоящей из  $\text{CR}^7$  и  $\text{N}$ ;  $\text{R}^1$  выбран из группы, состоящей из  $\text{H}$ , алкила,  $(\text{C=O})\text{R}^{13}$ , циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;  $\text{R}^2$  выбран из группы, состоящей из  $\text{H}$  и алкила;  $\text{R}^3$  выбран из группы, состоящей из  $\text{H}$ , алкила и галогена; каждый из  $\text{R}^4$  и  $\text{R}^5$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $\text{H}$ , алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и  $\text{CN}$ ;  $\text{R}^6$  выбран из группы, состоящей из галогена,  $\text{H}$  и алкила;  $\text{R}^7$  выбран из группы, состоящей из  $\text{H}$  и  $\text{F}$ ;  $\text{R}^8$  выбран из группы, состоящей из алкокси, алкиламино, циклоалкокси, циклоалкиламино, галогена,  $\text{H}$ , алкила, галогеналкокси, галогеналкила, амида, алкоксикарбонила, гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, гидрокси и  $\text{CN}$ ; каждый из  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$  и  $\text{R}^{11}$  независимо выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, амина, аминоалкила, аминоклоалкила, аминокарбонила, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино,  $\text{H}$ , цианоалкила, алкила, циклоалкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, галогеналкила, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила;  $\text{R}^{13}$  выбран из группы, состоящей из  $\text{H}$ , алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;  $\text{L}^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, где  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил необязательно замещен ( $\text{E}^{21}$ );  $\text{E}^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила,  $\text{H}$ , алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила, где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила;  $\text{E}^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из  $\text{H}$ , алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила,

гидроксид, гидроксильный алкил и галоген; и каждый  $p$  независимо равен 0, 1 или 2.

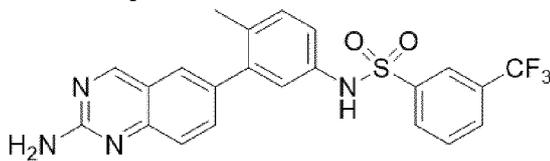
[113] В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой I:



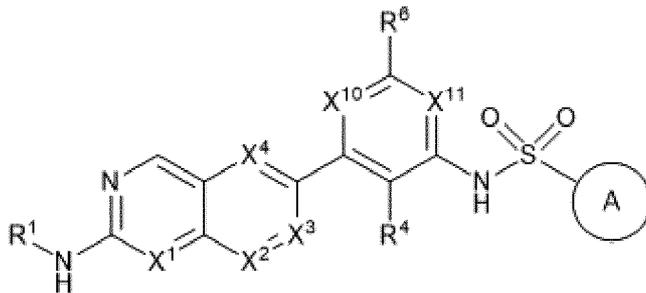
Формула I,

или его фармацевтически приемлемой солью, энантиомером, стереоизомером или таутомером, где:  $X^1$  выбран из группы, состоящей из CH и N; каждый из  $X^2$  и  $X^3$  независимо выбран из группы, состоящей из N, CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, при условии, что  $X^2$  выбран из группы, состоящей из CH и N, и  $X^3$  выбран из группы, состоящей из CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>; при условии, что  $X^2$  выбран из группы, состоящей из CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, и  $X^3$  выбран из группы, состоящей из CH и N;  $X^4$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>3</sup> и N;  $X^{10}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>5</sup> и N;  $X^{11}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>7</sup> и N; R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила, (C=O)R<sup>13</sup>, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклизалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидроксид, гидроксильный алкил, циано, цианоалкил и гетероциклизалкил, и где гетероциклизалкил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидроксид, гидроксильный алкил, оксо, циано, цианоалкил и сульфонила; R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из H и алкила; R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена; каждый из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и CN; каждый из R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила; R<sup>13</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклизалкила, гетероциклизалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидроксид, гидроксильный алкил, циано, цианоалкил и гетероциклизалкил, и где гетероциклизалкил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидроксид, гидроксильный алкил, оксо, циано, цианоалкил и сульфонила; A выбран из

группы, состоящей из замещенного 5-членного гетероарила, замещенного 6-членного гетероарила, пиридона и замещенного арильного кольца;  $L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1$ - $C_6$ алкила, где  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;  $E^2$  выбран из группы, состоящей из гидроксидной, алкоксидной, алкоксиалкильной, циано-, галогенной, сульфонильной, H-, алкильной, аминной, амидной, ацильной, галогеналкоксидной, галогеналкильной и гетероциклической, где гетероциклический необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкильной, алкоксидной, амидной, аминной, ацильной, галогеналкильной, галогеналкоксидной, галогенной, гидроксидной, гидроксиалкильной, оксо-, циано- и цианоалкильной;  $E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H-, алкильной, циклоалкильной, алкоксидной, циано-, цианоалкильной, галогеналкоксидной, галогеналкильной, гидроксидной, гидроксиалкильной и галогенной; и каждый p независимо равняется 0, 1 или 2; при условии, что соединение не представляет собой:



[114] В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой I:



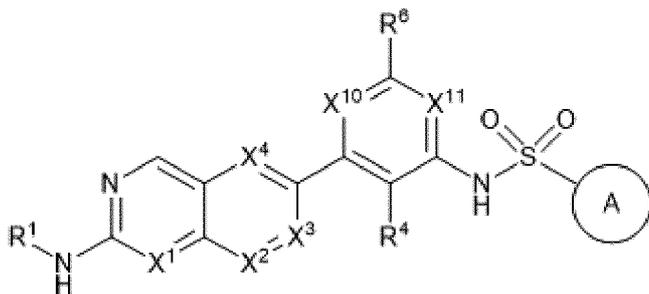
Формула I,

или его фармацевтически приемлемой солью, энантиомером, стереоизомером или таутомером, где:

$X^1$  выбран из группы, состоящей из CH и N;  $X^2$  выбран из группы, состоящей из N, CH, C-O- $L^2$ - $E^2$  и C- $L^2$ - $E^2$ ;  $X^3$  представляет собой C-N( $R^2$ )- $L^2$ - $E^2$ ;  $X^4$  выбран из группы, состоящей из  $CR^3$  и N;  $X^{10}$  выбран из группы, состоящей из  $CR^5$  и N;  $X^{11}$  выбран из группы, состоящей из  $CR^7$  и N;  $R^1$  выбран из группы, состоящей из H-, алкильной, (C=O) $R^{13}$ , циклоалкильной, алкоксиалкильной, циклоалкоксиалкильной, аминоалкильной, гетероциклической, гетероциклической алкильной, арильной, гетероарильной и гетероарилалкильной, где каждый из арильной и гетероарильной необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкильной, алкильной, галогеналкоксидной, алкоксидной, галогенной, аминной, амидной, ацильной, алкоксиалкильной, гидроксидной, гидроксиалкильной, циано-, цианоалкильной и гетероциклической, и где гетероциклический необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкильной, алкоксидной, алкоксиалкильной, амидной, аминной, аминоалкильной, ацильной, галогеналкильной, галогеналкоксидной, галогенной, гидроксидной, гидроксиалкильной, оксо-, циано-, цианоалкильной и сульфонильной;  $R^2$  выбран из

группы, состоящей из H и алкила; R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена; каждый из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, amino, алкила, галогеналкила и CN; каждый из R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила; R<sup>13</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, aminoалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, aminoалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонилла; A выбран из группы, состоящей из замещенного 5-членного гетероарила, замещенного 6-членного гетероарила, пиридона и замещенного арильного кольца; L<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из прямой связи и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил необязательно замещен (E<sup>21</sup>)<sub>p</sub>; E<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонилла, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила, где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила; E<sup>21</sup> в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена; и каждый p независимо равняется 0, 1 или 2.

[115] В одном варианте осуществления в данном документе описано соединение, представленное формулой I:



Формула I,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:

X<sup>1</sup> представляет собой CH; каждый из X<sup>2</sup> и X<sup>3</sup> независимо выбран из группы, состоящей из N, CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, при условии, что X<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из CH и N, и X<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>; при условии, что X<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-

$L^2$ - $E^2$  и  $C-N(R^2)$ - $L^2$ - $E^2$  и  $X^3$  выбран из группы, состоящей из  $CH$  и  $N$ ;  $X^4$  выбран из группы, состоящей из  $CR^3$  и  $N$ ;  $X^{10}$  выбран из группы, состоящей из  $CR^5$  и  $N$ ;  $X^{11}$  выбран из группы, состоящей из  $CR^7$  и  $N$ ;  $R^1$  выбран из группы, состоящей из  $H$ , алкила,  $(C=O)R^{13}$ , циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;  $R^2$  выбран из группы, состоящей из  $H$  и алкила;  $R^3$  выбран из группы, состоящей из  $H$ , алкила и галогена; каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $H$ , алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и  $CN$ ; каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $H$  и алкила;  $R^{13}$  выбран из группы, состоящей из  $H$ , алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;  $A$  выбран из группы, состоящей из замещенного 5-членного гетероарила, замещенного 6-членного гетероарила, пиридона и замещенного арильного кольца;  $L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1$ - $C_6$ алкила, где  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;  $E^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила,  $H$ , алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила, где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила;  $E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из  $H$ , алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена; и каждый  $p$  независимо равняется 0, 1 или 2.

[116] В некоторых вариантах осуществления  $L^2$  представляет собой прямую связь. В некоторых вариантах осуществления  $L^2$  представляет собой алкил. В некоторых вариантах осуществления  $L^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил, где  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>.

[117] В некоторых вариантах осуществления X2 представляет собой N, и X3 выбран из группы, состоящей из CH, C-O-L2-E2, C-L2-E2 и C-N(R2)-L2-E2.

[118] В некоторых вариантах осуществления X2 представляет собой CH, и X3 выбран из группы, состоящей из N, C-O-L2-E2, C-L2-E2 и C-N(R2)-L2-E2.

[119] В некоторых вариантах осуществления X2 выбран из группы, состоящей из CH, C-O-L2-E2, C-L2-E2 и C-N(R2)-L2-E2, и X3 представляет собой N.

[120] В некоторых вариантах осуществления X2 выбран из группы, состоящей из CH, C-O-L2-E2, C-L2-E2 и C-N(R2)-L2-E2, и X3 представляет собой CH.

[121] В некоторых вариантах осуществления X2 выбран из группы, состоящей из N и CH, и X3 представляет собой C-N(R2)-L2-E2.

[122] В некоторых вариантах осуществления X2 представляет собой N, и X3 представляет собой C-N(R2)-L2-E2.

[123] В некоторых вариантах осуществления X2 представляет собой CH, и X3 представляет собой C-N(R2)-L2-E2.

[124] В некоторых вариантах осуществления X2 представляет собой C-O-L2-E2 и X3 представляет собой C-N(R2)-L2-E2.

[125] В некоторых вариантах осуществления X2 представляет собой C-L2-E2 и X3 представляет собой C-N(R2)-L2-E2.

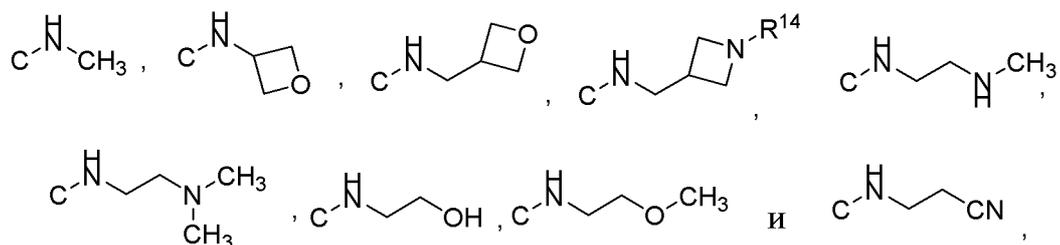
[126] В некоторых вариантах осуществления X3 представляет собой C-N(R2)-L2-E2.

[127] В некоторых вариантах осуществления X2 представляет собой N, и X3 представляет собой CCH3.

[128] В некоторых вариантах осуществления X2 представляет собой N, и X3 представляет собой CN(H)CH3.

[129] В некоторых вариантах осуществления X2 представляет собой CH, и X3 представляет собой N.

[130] В некоторых вариантах осуществления X3 выбран из группы, состоящей из



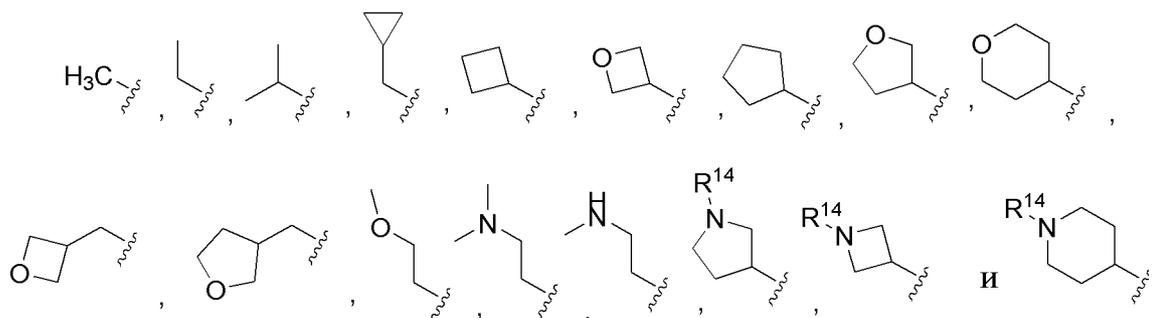
где R<sup>14</sup> независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкоксиалкила, галогеналкила, гидроксильного алкила и цианоалкила.

[131] В некоторых вариантах осуществления R1 представляет собой H.

[132] В некоторых вариантах осуществления R1 представляет собой метил.

[133] В некоторых вариантах осуществления R1 выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила и гетероциклилалкила.

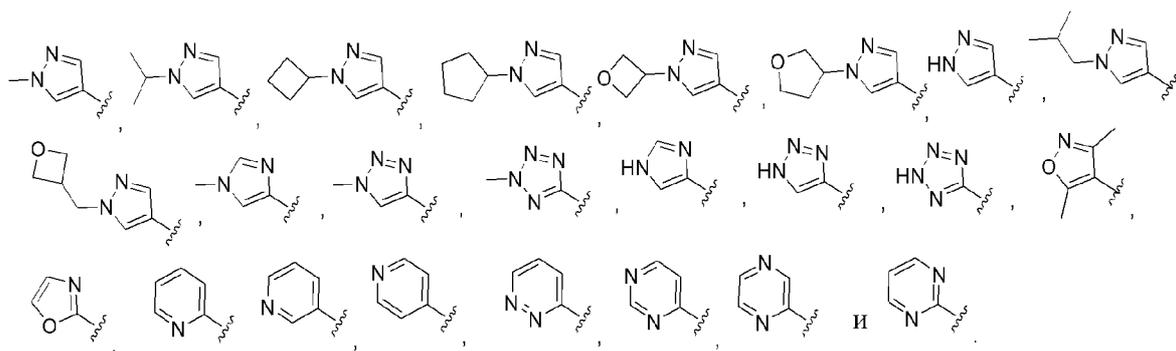
[134] В некоторых вариантах осуществления R1 выбран из группы, состоящей из:



где каждый вариант  $R^{14}$  независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкоксиалкила, галогеналкила, гидроксильного алкила и цианоалкила.

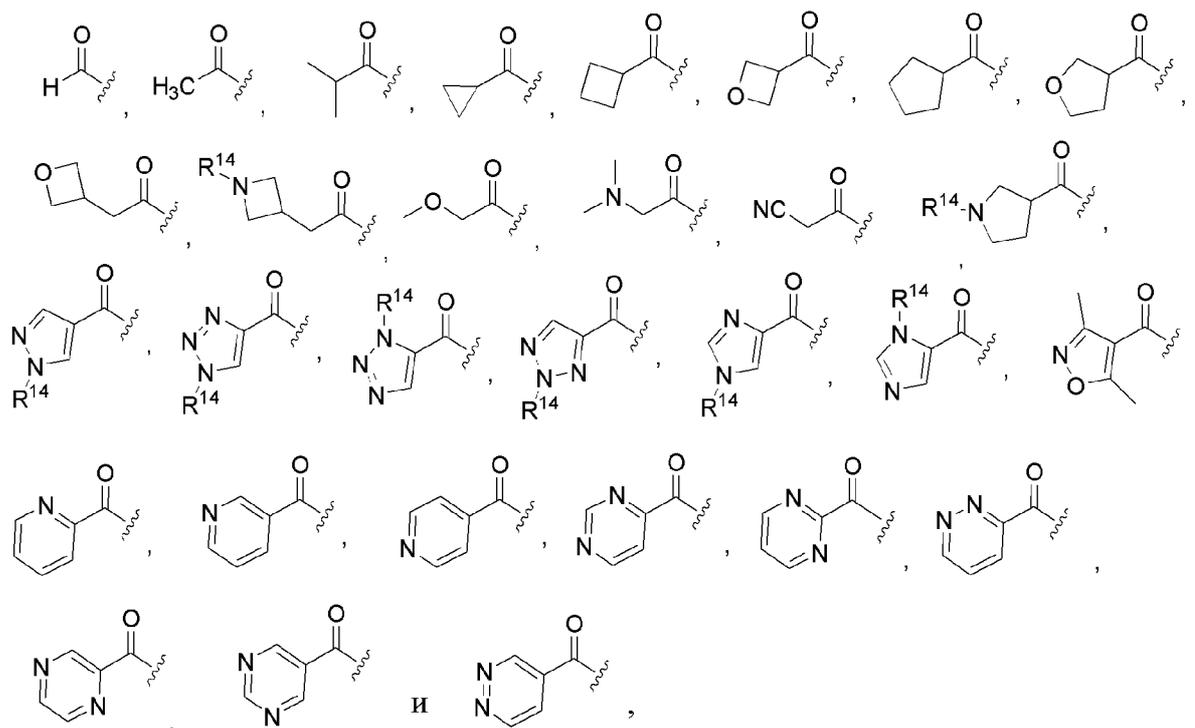
[135] В некоторых вариантах осуществления  $R1$  выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидроксильного алкила, циано, цианоалкила и гетероциклила.

[136] В некоторых вариантах осуществления  $R1$  выбран из группы, состоящей из:



[137] В некоторых вариантах осуществления  $R1$  выбран из группы, состоящей из  $(C=O)R^{13}$ , где  $R^{13}$  выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидроксильного алкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидроксильного алкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонилалкила.

[138] В некоторых вариантах осуществления  $R1$  выбран из группы, состоящей из:

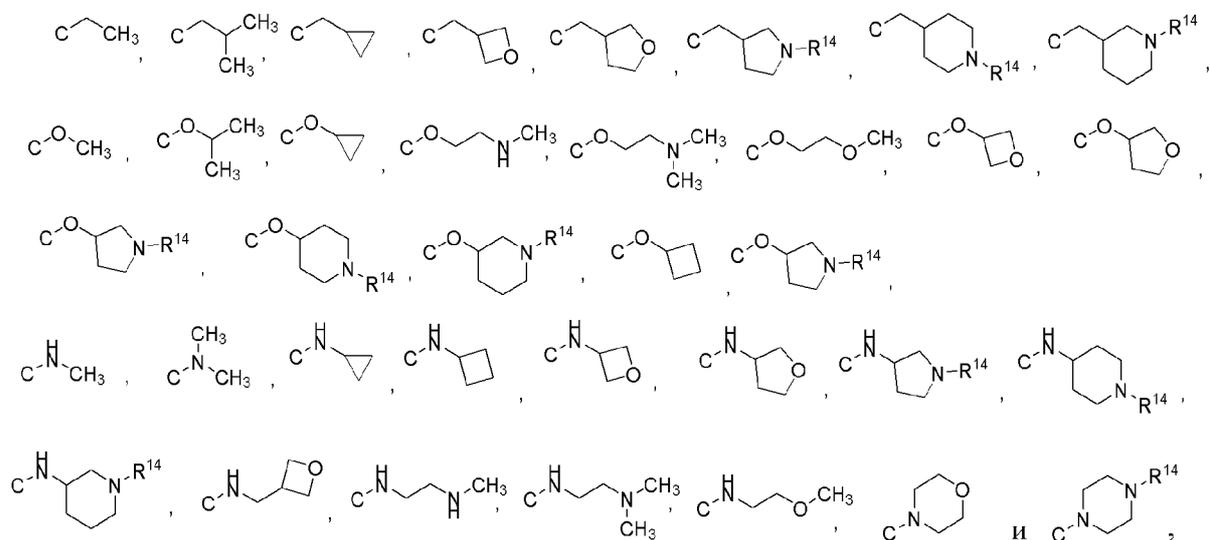


где каждый вариант  $R^{14}$  независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкоксиалкила, галогеналкила, гидроксильалкила и цианоалкила.

[139] В некоторых вариантах осуществления X1 представляет собой N.

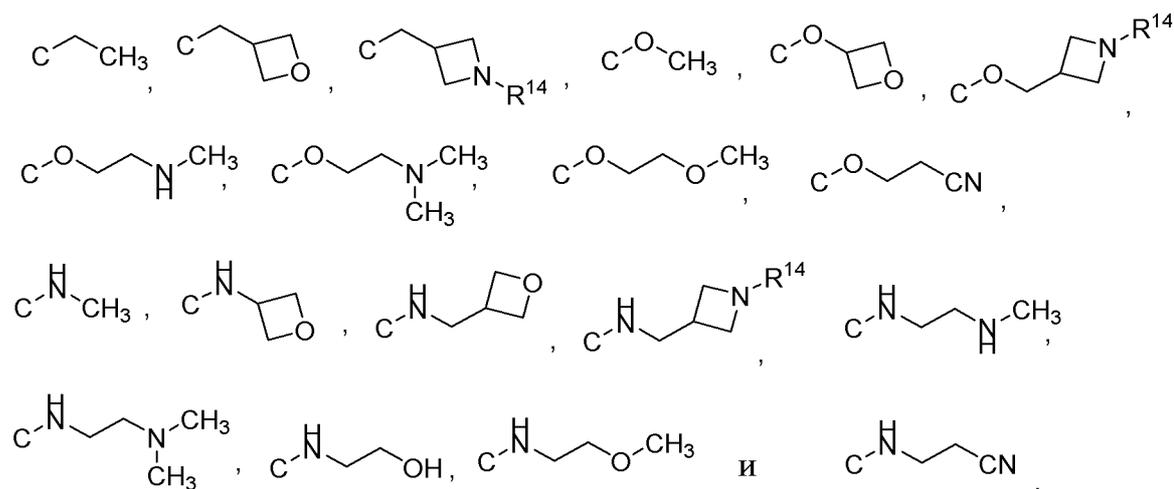
[140] В некоторых вариантах осуществления X1 представляет собой CH.

[141] В некоторых вариантах осуществления X2 выбран из группы, состоящей из:



где каждый вариант  $R^{14}$  независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкоксиалкила, галогеналкила, гидроксильалкила и цианоалкила.

[142] В некоторых вариантах осуществления X<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из:



где каждый вариант  $R^{14}$  независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкоксиалкила, галогеналкила, гидроксильного алкила и цианоалкила.

[143] В некоторых вариантах осуществления X4 выбран из группы, состоящей из N и CR3.

[144] В некоторых вариантах осуществления X10 выбран из группы, состоящей из N и CR5.

[145] В некоторых вариантах осуществления X11 выбран из группы, состоящей из N и CR7.

[146] В некоторых вариантах осуществления R3 выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена.

[147] В некоторых вариантах осуществления R3 выбран из группы, состоящей из H, C1-C3алкила и галогена. В некоторых вариантах осуществления R3 представляет собой C1-C3алкил.

[148] В некоторых вариантах осуществления R3 выбран из группы, состоящей из H, метила и F. В некоторых вариантах осуществления R3 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R3 представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления R3 представляет собой Cl. В некоторых вариантах осуществления R3 представляет собой метил.

[149] В некоторых вариантах осуществления X4 представляет собой CH.

[150] В некоторых вариантах осуществления каждый из R4 и R5 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, amino, алкила и CN.

[151] В некоторых вариантах осуществления R4 представляет собой F, и каждый из R5, R6 и R7 представляет собой H.

[152] В некоторых вариантах осуществления R6 представляет собой F, и каждый из R4, R5 и R7 представляет собой H.

[153] В некоторых вариантах осуществления каждый из R4 и R5 представляет собой F, и каждый из R6 и R7 представляет собой H.

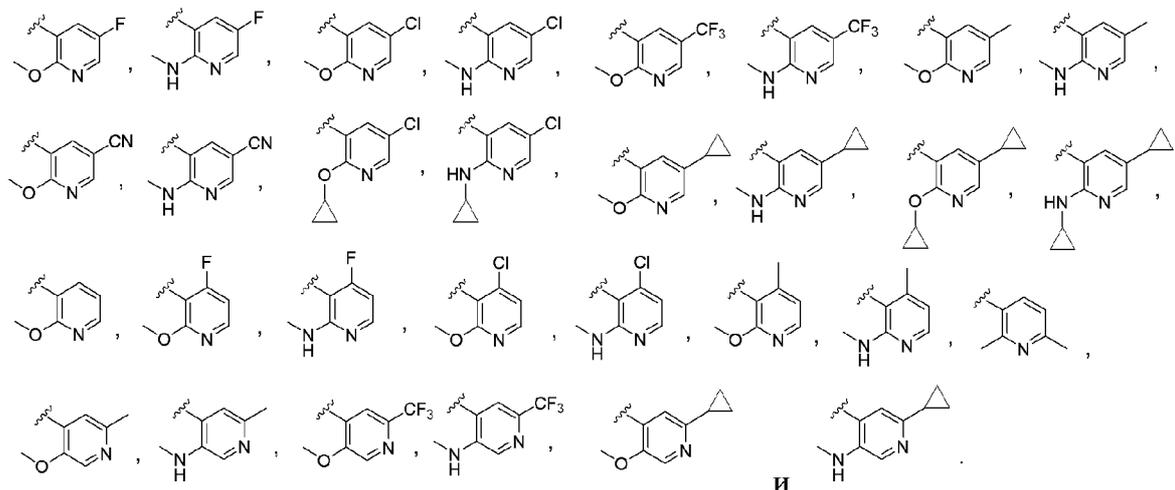
[154] В некоторых вариантах осуществления каждый из R5 и R6 представляет собой

F, и каждый из R4 и R7 представляет собой H.

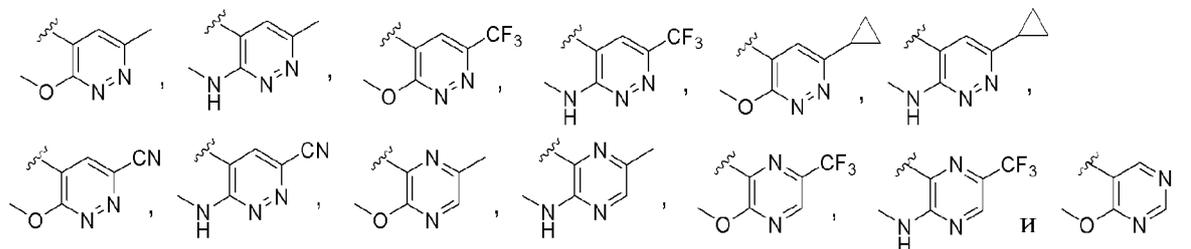
[155] В некоторых вариантах осуществления каждый из R4 и R6 представляет собой F, и каждый из R5 и R7 представляет собой H.

[156] В некоторых вариантах осуществления каждый из R4 и R6 представляет собой H, и каждый из R5 и R7 представляет собой F.

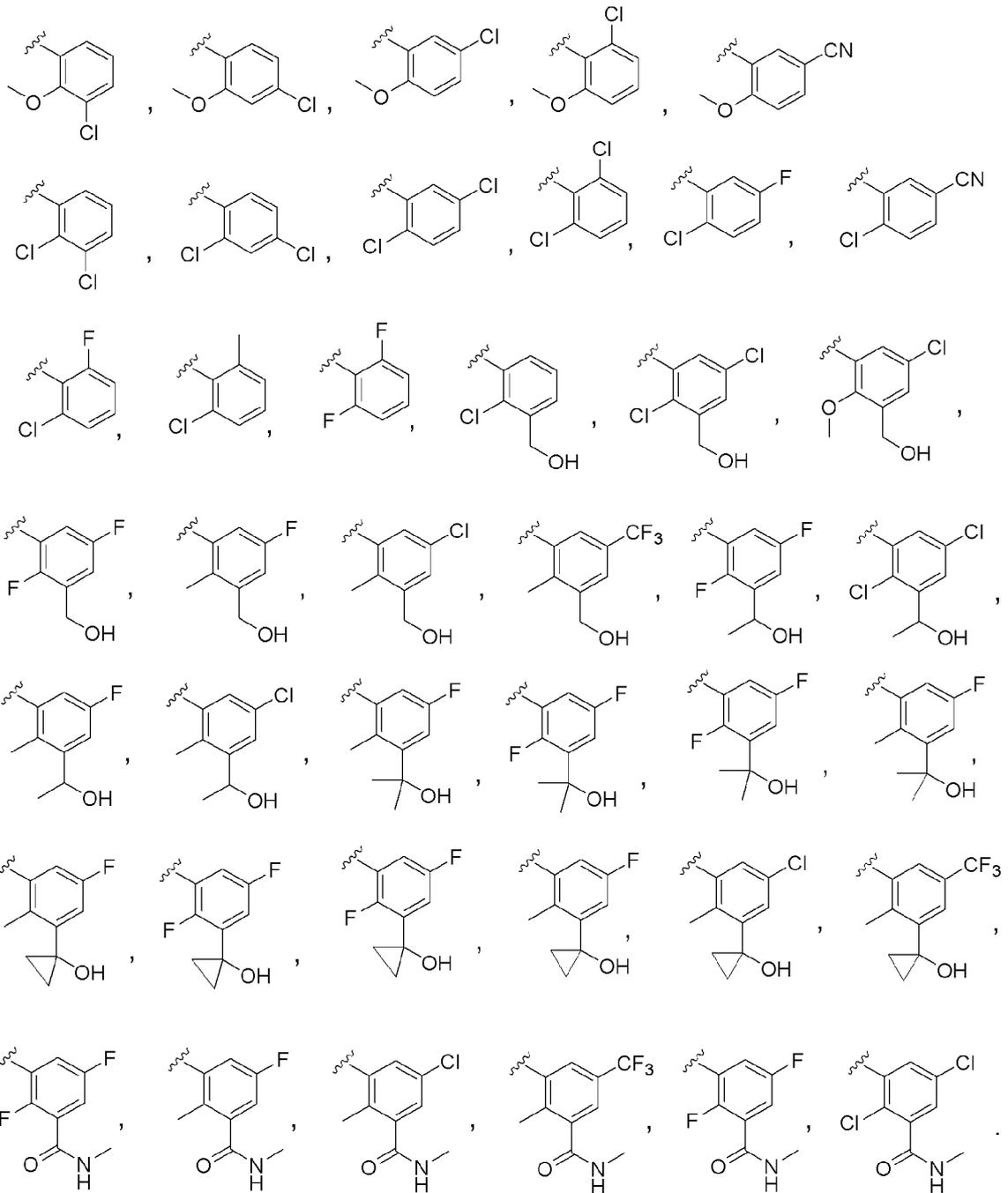
[157] В некоторых вариантах осуществления A или B выбраны из группы, состоящей из:



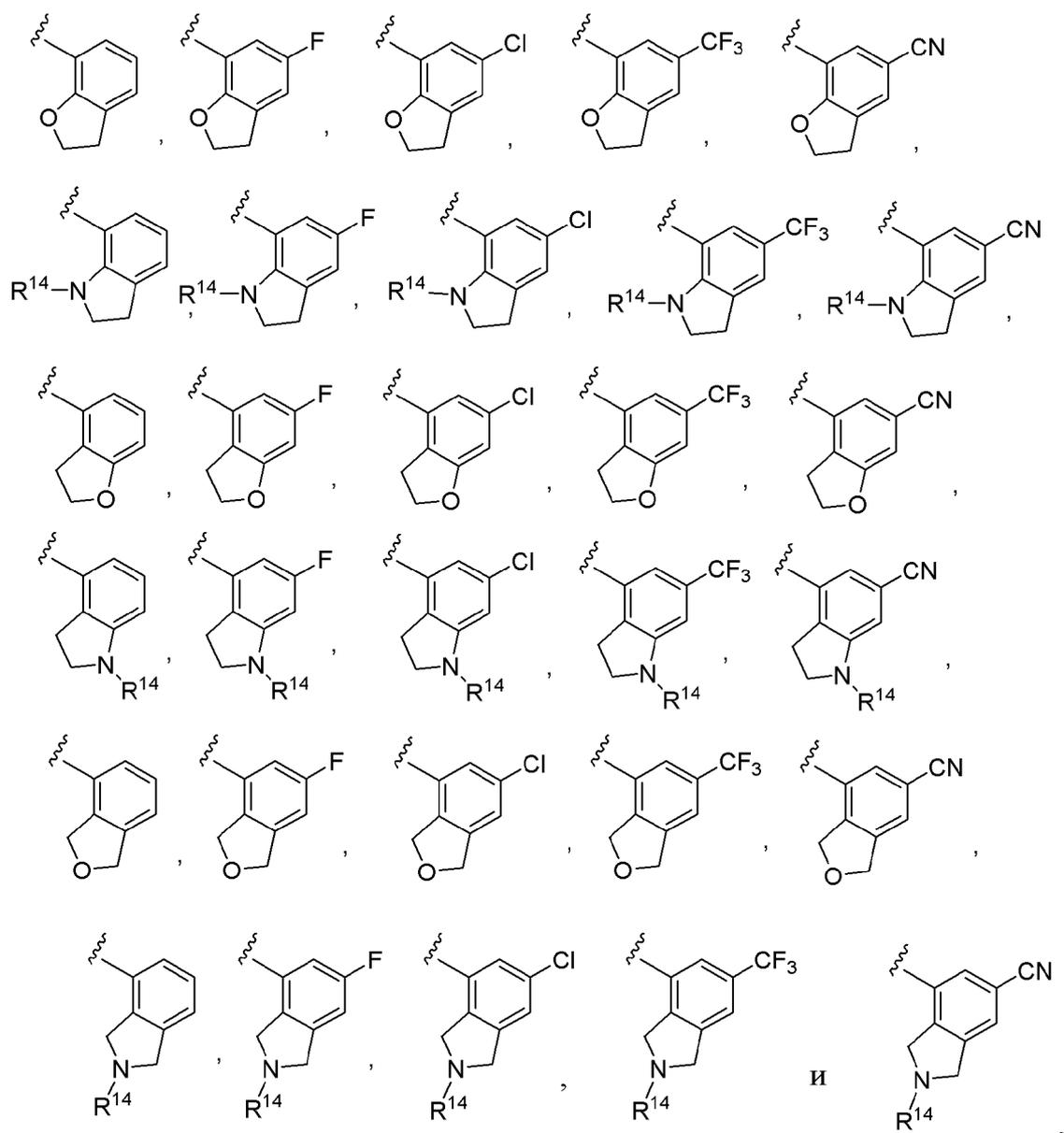
[158] В некоторых вариантах осуществления A или B выбраны из группы, состоящей из:



[159] В некоторых вариантах осуществления A выбрано из группы, состоящей из:

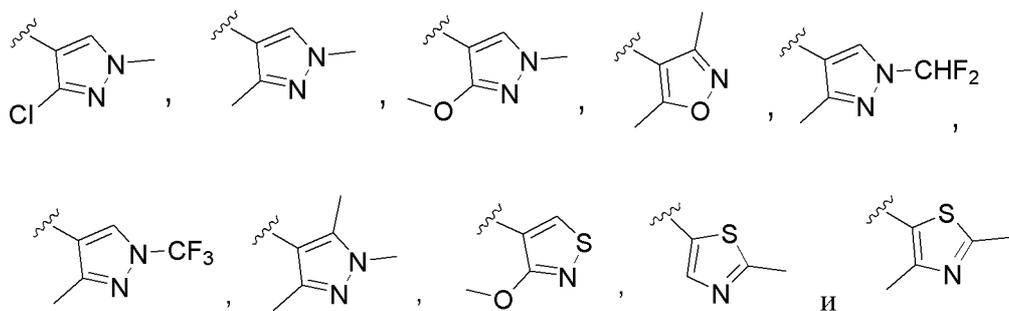


[160] В некоторых вариантах осуществления А выбрано из группы, состоящей из:



где каждый вариант  $R^{14}$  независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкоксиалкила, галогеналкила, гидроксильалкила и цианоалкила.

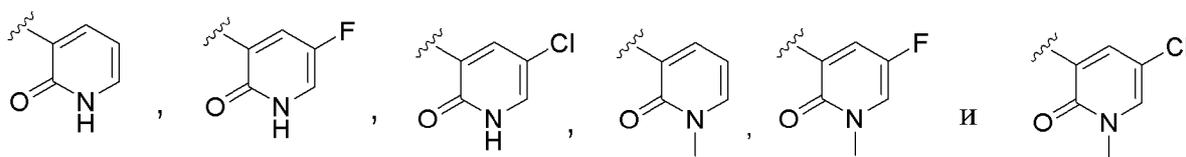
[161] В некоторых вариантах осуществления А или В выбраны из группы, состоящей из:

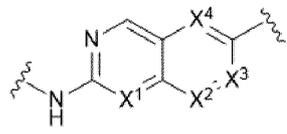
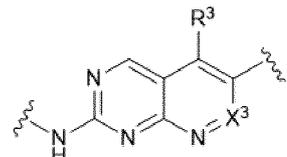


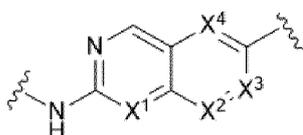
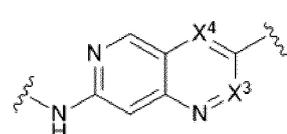
[162] В некоторых вариантах осуществления А представляет собой необязательно

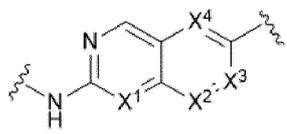
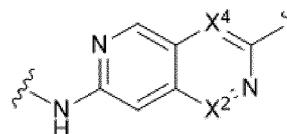
замещенный пиридон.

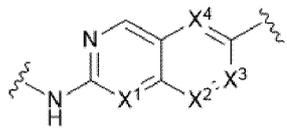
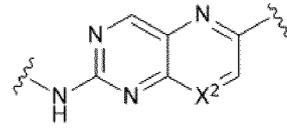
[163] В некоторых вариантах осуществления А выбрано из группы, состоящей из:

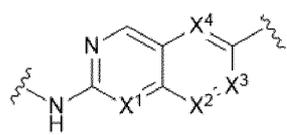
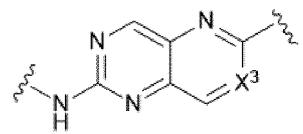


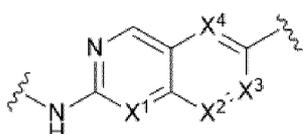
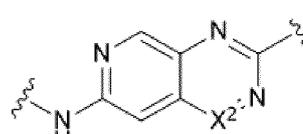
[164] В некоторых вариантах осуществления  представляет собой , где X<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из CH, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-O- L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>.

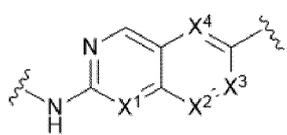
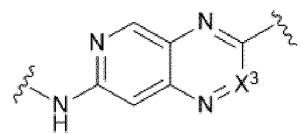
[165] В некоторых вариантах осуществления  представляет собой , где X<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из CH, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-O- L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, где X<sup>4</sup> представляет собой N или CR<sup>3</sup>.

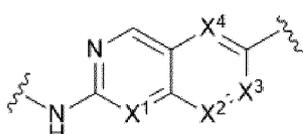
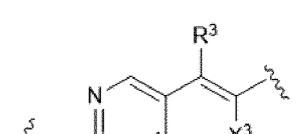
[166] В некоторых вариантах осуществления  представляет собой , где X<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из CH, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-O- L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, где X<sup>4</sup> представляет собой N или CR<sup>3</sup>.

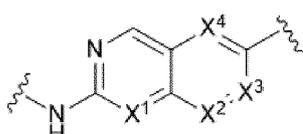
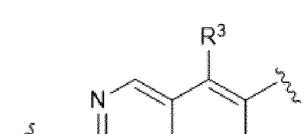
[167] В некоторых вариантах осуществления  представляет собой , где X<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из CH, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-O- L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>.

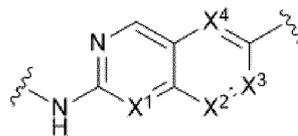
[168] В некоторых вариантах осуществления,  представляет собой  , где  $X^3$  выбран из группы, состоящей из CH, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>.

[169] В некоторых вариантах осуществления  представляет собой  , где  $X^2$  представляет собой CH, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, где E<sup>2</sup> не представляет собой F.

[170] В некоторых вариантах осуществления  представляет собой  , где  $X^3$  представляет собой CH, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, где E<sup>2</sup> не представляет собой F.

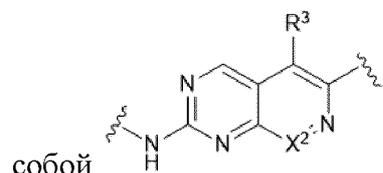
[171] В некоторых вариантах осуществления  представляет собой  , где  $X^3$  представляет собой CH, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>.

[172] В некоторых вариантах осуществления  представляет собой  , где  $X^3$  представляет собой CH, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>.

L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>.

[173] В некоторых вариантах осуществления

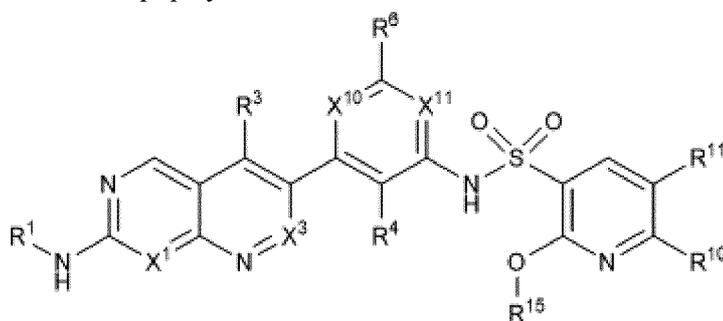
представляет



собой

, где X<sup>2</sup> представляет собой CH, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>.

[174] В одном варианте осуществления в данном документе описано соединение, представленное формулой I-R:

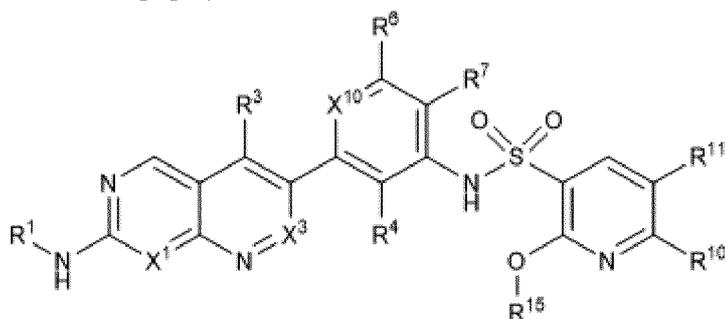


Формула I-R,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где: X<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из CH и N; X<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>; X<sup>10</sup> выбран из группы, состоящей из CR<sup>5</sup> и N; X<sup>11</sup> выбран из группы, состоящей из CR<sup>7</sup> и N; R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из алкила, (C=O)R<sup>13</sup>, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонилла; R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из H и алкила; R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена; каждый из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и CN; R<sup>6</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила; R<sup>7</sup> выбран из группы, состоящей из H и F; каждый из R<sup>10</sup> и R<sup>11</sup> независимо выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, амина, аминоалкила, аминокциклоалкила, аминоккарбонила, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино, H, цианоалкила,

алкила, циклоалкила, галогеналкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила;  $R^{13}$  выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;  $R^{15}$  выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероциклила;  $L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1$ - $C_6$ алкила, где  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;  $E^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила, где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила;  $E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена, и каждый p независимо равняется 0, 1 или 2.

[175] В одном варианте осуществления в данном документе описано соединение, представленное формулой I-S:

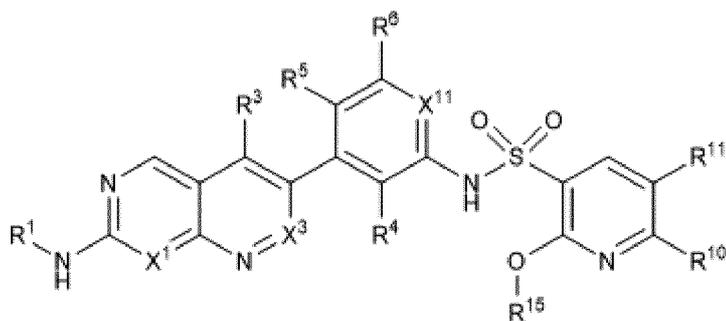


Формула 1-S,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:  $X^1$  выбран из группы, состоящей из CH и N;  $X^3$  выбран из группы, состоящей из C-O- $L^2$ - $E^2$ , C- $L^2$ - $E^2$  и C-N( $R^2$ )- $L^2$ - $E^2$ ;  $X^{10}$  выбран из группы, состоящей из  $CR^5$  и N;  $R^1$  выбран из группы, состоящей из алкила,  $(C=O)R^{13}$ , циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно

замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;  $R^2$  выбран из группы, состоящей из H и алкила;  $R^3$  выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена; каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и CN;  $R^6$  выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила;  $R^7$  выбран из группы, состоящей из H и F; каждый из  $R^{10}$  и  $R^{11}$  независимо выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, амина, аминоалкила, аминциклоалкила, аминкарбонила, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино, H, цианоалкила, алкила, циклоалкила, галогеналкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила;  $R^{13}$  выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;  $R^{15}$  выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероциклила;  $L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1$ - $C_6$ алкила, где  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;  $E^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила, где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила;  $E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена, и каждый  $p$  независимо равняется 0, 1 или 2.

[176] В одном варианте осуществления в данном документе описано соединение, представленное формулой I-T:

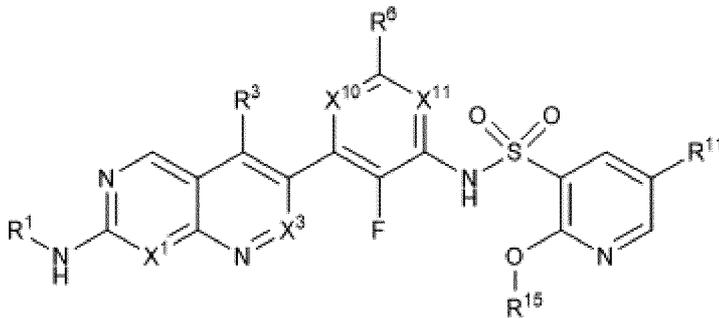


Формула 1-Т,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:  $X^1$  выбран из группы, состоящей из СН и N;  $X^3$  выбран из группы, состоящей из С-О- $L^2$ - $E^2$ , С- $L^2$ - $E^2$  и С-N( $R^2$ )- $L^2$ - $E^2$ ;  $R^1$  выбран из группы, состоящей из алкила, (С=О) $R^{13}$ , циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероцикла, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероцикла, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфоила;  $R^2$  выбран из группы, состоящей из Н и алкила;  $R^3$  выбран из группы, состоящей из Н, алкила и галогена; каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, Н, алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и CN;  $R^6$  выбран из группы, состоящей из галогена, Н и алкила;  $R^7$  выбран из группы, состоящей из Н и F; каждый из  $R^{10}$  и  $R^{11}$  независимо выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, амина, аминоалкила, аминоциклоалкила, аминокарбонила, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино, Н, цианоалкила, алкила, циклоалкила, галогеналкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероцикла, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила;  $R^{13}$  выбран из группы, состоящей из Н, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероцикла, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероцикла, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфоила;  $R^{15}$  выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероцикла;  $L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1$ - $C_6$ алкила, где  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;  $E^2$

выбран из группы, состоящей из гидроксидной, алкоксидной, алкоксиалкильной, циано-, галогенной, сульфонильной, Н-, алкильной, аминной, амидной, ацильной, галогеналкоксидной, галогеналкильной и гетероциклической, где гетероциклический заместитель необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкильной, алкоксидной, амидной, аминной, ацильной, галогеналкильной, галогеналкоксидной, галогенной, гидроксидной, гидроксиалкильной, оксо-, циано- и цианоалкильной; E<sup>21</sup> в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из Н-, алкильной, циклоалкильной, алкоксидной, циано-, цианоалкильной, галогеналкоксидной, галогеналкильной, гидроксидной, гидроксиалкильной и галогенной, и каждый р независимо равняется 0, 1 или 2.

[177] В одном варианте осуществления в данном документе описано соединение, представленное формулой I-U:

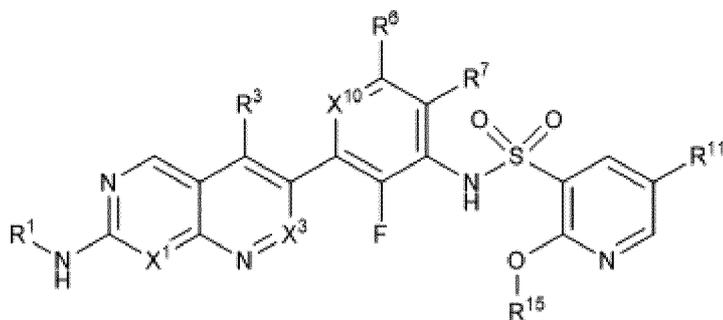


Формула I-U,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где: X<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из СН и N; X<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из С-О- $L^2$ -E<sup>2</sup>, С- $L^2$ -E<sup>2</sup> и С-N(R<sup>2</sup>)- $L^2$ -E<sup>2</sup>; X<sup>10</sup> выбран из группы, состоящей из CR<sup>5</sup> и N; X<sup>11</sup> выбран из группы, состоящей из CR<sup>7</sup> и N; R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из алкила, (C=O)R<sup>13</sup>, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклического, гетероциклического алкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкоксидной, алкоксидной, галогенной, аминной, амидной, ацильной, алкоксиалкильной, гидроксидной, гидроксиалкильной, циано-, цианоалкильной и гетероциклической, и где гетероциклический заместитель необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкильной, алкоксидной, алкоксиалкильной, амидной, аминной, аминоалкильной, ацильной, галогеналкильной, галогеналкоксидной, галогенной, гидроксидной, гидроксиалкильной, оксо-, циано-, цианоалкильной и сульфонильной; R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из Н и алкила; R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из Н, алкила и галогенной; R<sup>5</sup> выбран из группы, состоящей из галогенной, Н, алкоксидной, алкиламино-, аминной, алкила, галогеналкильной и CN; R<sup>6</sup> выбран из группы, состоящей из галогенной, Н и алкила; R<sup>7</sup> выбран из группы, состоящей из Н и F; R<sup>11</sup> выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксидного циклоалкила, алкоксиалкила, алкоксидного циклоалкила, аминной, аминоалкильной, аминного циклоалкила, аминного карбонильного, ациламино-, галогенной, циано-, алкоксидной, алкиламино-, Н-, цианоалкильной, алкила, циклоалкильной, галогеналкильной, циклоалкоксидной, циклоалкиламино-, гетероциклической, алкоксидного карбонильного и гетероциклического алкила; R<sup>13</sup> выбран из группы, состоящей из Н, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила,

гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоксидалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонилла;  $R^{15}$  выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероциклила;  $L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1$ - $C_6$ алкила, где  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;  $E^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонилла, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила, где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила;  $E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена, и каждый p независимо равняется 0, 1 или 2.

[178] В одном варианте осуществления в данном документе описано соединение, представленное формулой I-V:

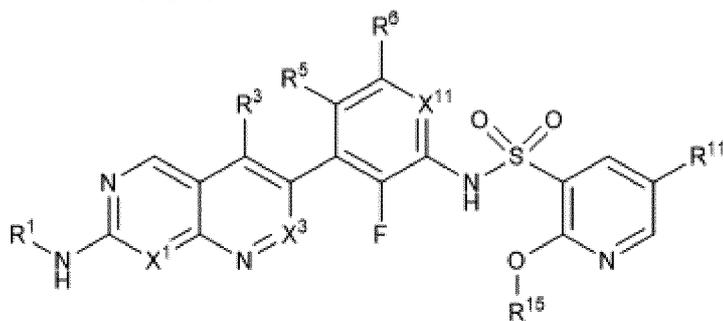


Формула I-V,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:  $X^1$  выбран из группы, состоящей из CH и N;  $X^3$  выбран из группы, состоящей из C-O- $L^2$ - $E^2$ , C- $L^2$ - $E^2$  и C-N( $R^2$ )- $L^2$ - $E^2$ ;  $X^{10}$  выбран из группы, состоящей из  $CR^5$  и N;  $R^1$  выбран из группы, состоящей из алкила, (C=O) $R^{13}$ , циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоксидалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоксидалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано,

цианоалкила и сульфонила;  $R^2$  выбран из группы, состоящей из H и алкила;  $R^3$  выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена;  $R^5$  выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, amino, алкила, галогеналкила и CN;  $R^6$  выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила;  $R^7$  выбран из группы, состоящей из H и F;  $R^{11}$  выбран из группы, состоящей из гидроксильного алкила, гидроксильного циклоалкила, алкоксильного алкила, алкоксильного циклоалкила, amino, aminoалкила, aminoциклоалкила, aminoкарбонила, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино, H, цианоалкила, алкила, циклоалкила, галогеналкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила;  $R^{13}$  выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксильного алкила, циклоалкоксильного алкила, aminoалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксильного алкила, гидрокси, гидроксильного алкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксильного алкила, амида, амина, aminoалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксильного алкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;  $R^{15}$  выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероциклила;  $L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1$ - $C_6$ алкила, где  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;  $E^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксильного алкила, циано, галогена, сульфонила, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила, где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксильного алкила, оксо, циано и цианоалкила;  $E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксильного алкила и галогена, и каждый p независимо равняется 0, 1 или 2.

[179] В одном варианте осуществления в данном документе описано соединение, представленное формулой I-W:

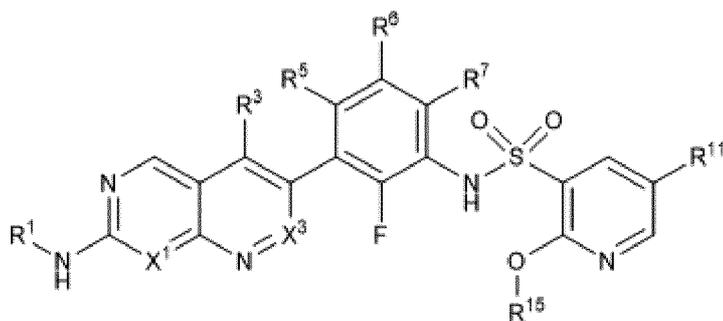


Формула 1-W,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:  $X^1$  выбран из группы, состоящей из CH и N;  $X^3$  выбран из группы, состоящей из C-O-

$L^2-E^2$ ,  $C-L^2-E^2$  и  $C-N(R^2)-L^2-E^2$ ;  $X^{11}$  выбран из группы, состоящей из  $CR^7$  и  $N$ ;  $R^1$  выбран из группы, состоящей из алкила,  $(C=O)R^{13}$ , циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;  $R^2$  выбран из группы, состоящей из  $H$  и алкила;  $R^3$  выбран из группы, состоящей из  $H$ , алкила и галогена;  $R^5$  выбран из группы, состоящей из галогена,  $H$ , алкокси, алкиламино, amino, алкила, галогеналкила и  $CN$ ;  $R^6$  выбран из группы, состоящей из галогена,  $H$  и алкила;  $R^7$  выбран из группы, состоящей из  $H$  и  $F$ ;  $R^{11}$  выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, amino, аминоалкила, аминоциклоалкила, аминокарбонила, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино,  $H$ , цианоалкила, алкила, циклоалкила, галогеналкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила;  $R^{13}$  выбран из группы, состоящей из  $H$ , алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;  $R^{15}$  выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероциклила;  $L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1-C_6$ алкила, где  $C_1-C_6$ алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;  $E^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила,  $H$ , алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила, где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила;  $E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из  $H$ , алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена, и каждый  $p$  независимо равняется 0, 1 или 2.

[180] В одном варианте осуществления в данном документе описано соединение, представленное формулой I-X:

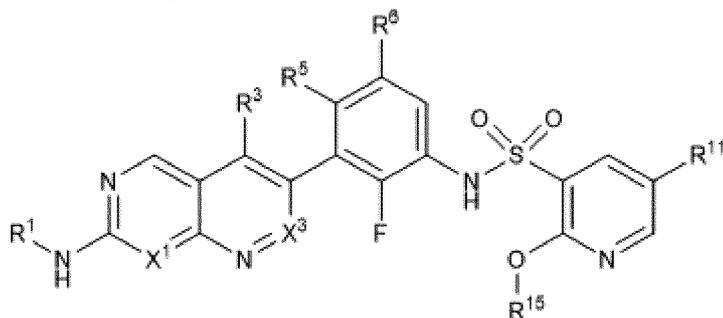


Формула 1-X,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:  $X^1$  выбран из группы, состоящей из CH и N;  $X^3$  выбран из группы, состоящей из C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>; R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из алкила, (C=O)R<sup>13</sup>, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероцикла, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероцикла, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонил; R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из H и алкила; R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена; R<sup>5</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, amino, алкила, галогеналкила и CN; R<sup>6</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила; R<sup>7</sup> выбран из группы, состоящей из H и F; R<sup>11</sup> выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, amino, аминоалкила, аминокциклоалкила, аминоккарбонила, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино, H, цианоалкила, алкила, циклоалкила, галогеналкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероцикла, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила; R<sup>13</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероцикла, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероцикла, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонил; R<sup>15</sup> выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероцикла; L<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из прямой связи и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил необязательно замещен (E<sup>21</sup>)<sub>p</sub>; E<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена,

сульфонила, Н, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила, где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила; E<sup>21</sup> в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из Н, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена, и каждый р независимо равняется 0, 1 или 2.

[181] В одном варианте осуществления в данном документе описано соединение, представленное формулой I-Y:

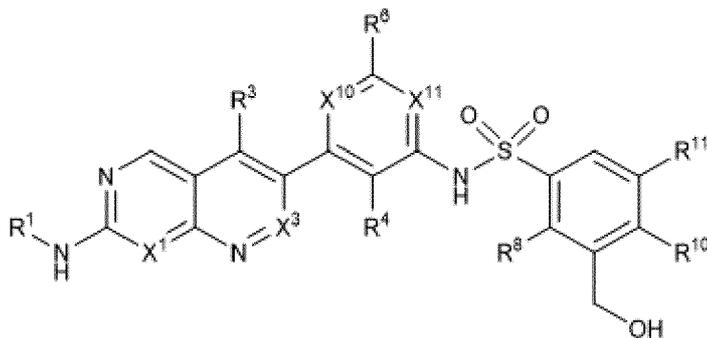


Формула I-Y,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где: X<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из СН и N; X<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из С-О-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, С-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и С-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>; R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из алкила, (C=O)R<sup>13</sup>, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила; R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из Н и алкила; R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из Н, алкила и галогена; R<sup>5</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, Н, алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и CN; R<sup>6</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, Н и алкила; R<sup>11</sup> выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, амина, аминоалкила, аминокциклоалкила, аминоккарбонила, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино, Н, цианоалкила, алкила, циклоалкила, галогеналкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила; R<sup>13</sup> выбран из группы, состоящей из Н, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы,

состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидроксид, гидроксидалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидроксид, гидроксидалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;  $R^{15}$  выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероциклила;  $L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1$ - $C_6$ алкила, где  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;  $E^2$  выбран из группы, состоящей из гидроксид, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила, где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидроксид, гидроксидалкила, оксо, циано и цианоалкила;  $E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидроксид, гидроксидалкила и галогена, и каждый p независимо равняется 0, 1 или 2.

[182] В одном варианте осуществления в данном документе описано соединение, представленное формулой I-Z:

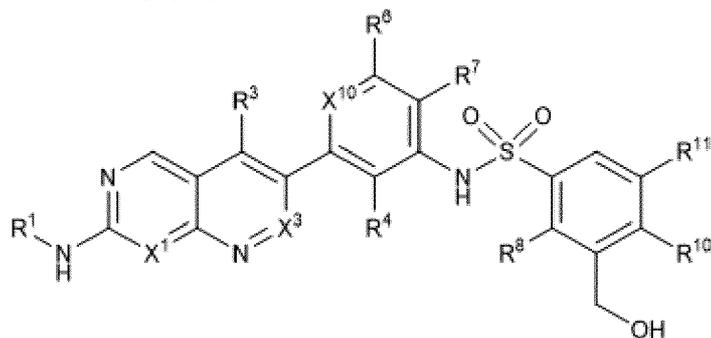


Формула I-Z,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:  $X^1$  выбран из группы, состоящей из CH и N;  $X^3$  выбран из группы, состоящей из C-O- $L^2$ - $E^2$ , C- $L^2$ - $E^2$  и C-N( $R^2$ )- $L^2$ - $E^2$ ;  $X^{10}$  выбран из группы, состоящей из  $CR^5$  и N;  $X^{11}$  выбран из группы, состоящей из  $CR^7$  и N;  $R^1$  выбран из группы, состоящей из алкила,  $(C=O)R^{13}$ , циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидроксид, гидроксидалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидроксид, гидроксидалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;  $R^2$  выбран из

группы, состоящей из H и алкила; R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена; каждый из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, amino, алкила, галогеналкила и CN; R<sup>6</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила; R<sup>7</sup> выбран из группы, состоящей из H и F; R<sup>8</sup> выбран из группы, состоящей из алкокси, алкиламино, циклоалкокси, циклоалкиламино, галогена, H, алкила, галогеналкокси, галогеналкила, амида, алкоксикарбонила, гидроксипалкила, гидроксипциклоалкила, гидроксип и CN; каждый из R<sup>10</sup> и R<sup>11</sup> независимо выбран из группы, состоящей из гидроксипалкила, гидроксипциклоалкила, алкоксипалкила, алкоксипциклоалкила, amino, aminoалкила, aminoциклоалкила, aminoкарбонила, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино, H, цианоалкила, алкила, циклоалкила, галогеналкила, циклоалкоксип, циклоалкиламино, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила; R<sup>13</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксипалкила, циклоалкоксипалкила, aminoалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкоксип, алкоксип, галогена, амина, амида, ацила, алкоксипалкила, гидроксип, гидроксипалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкоксип, алкоксипалкила, амида, амина, aminoалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкоксип, галогена, гидроксип, гидроксипалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила; L<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из прямой связи и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил необязательно замещен (E<sup>21</sup>)<sub>p</sub>; E<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из гидроксип, алкоксип, алкоксипалкила, циано, галогена, сульфонила, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкоксип, галогеналкила и гетероциклила, где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкоксип, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкоксип, галогена, гидроксип, гидроксипалкила, оксо, циано и цианоалкила; E<sup>21</sup> в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксип, циано, цианоалкила, галогеналкоксип, галогеналкила, гидроксип, гидроксипалкила и галогена, и каждый p независимо равняется 0, 1 или 2.

[183] В одном варианте осуществления в данном документе описано соединение, представленное формулой I-AA:

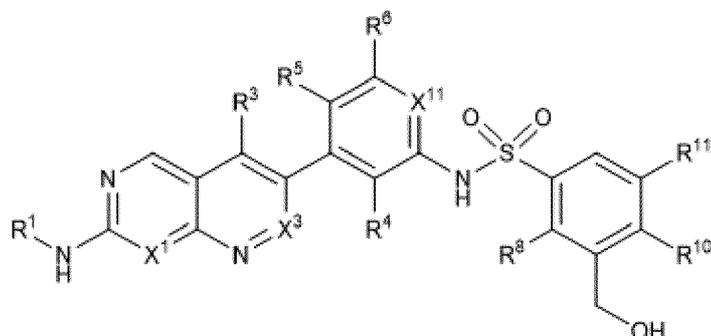


## Формула I-AA,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:  $X^1$  выбран из группы, состоящей из СН и N;  $X^3$  выбран из группы, состоящей из С-О- $L^2-E^2$ , С- $L^2-E^2$  и С-N( $R^2$ )- $L^2-E^2$ ;  $X^{10}$  выбран из группы, состоящей из  $CR^5$  и N;  $R^1$  выбран из группы, состоящей из алкила, (С=О) $R^{13}$ , циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;  $R^2$  выбран из группы, состоящей из Н и алкила;  $R^3$  выбран из группы, состоящей из Н, алкила и галогена; каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, Н, алкокси, алкиламино, amino, алкила, галогеналкила и CN;  $R^6$  выбран из группы, состоящей из галогена, Н и алкила;  $R^7$  выбран из группы, состоящей из Н и F;  $R^8$  выбран из группы, состоящей из алкокси, алкиламино, циклоалкокси, циклоалкиламино, галогена, Н, алкила, галогеналкокси, галогеналкила, амида, алкоксикарбонила, гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, гидрокси и CN; каждый из  $R^{10}$  и  $R^{11}$  независимо выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, amino, аминоалкила, аминоклоалкила, аминокарбонила, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино, Н, цианоалкила, алкила, циклоалкила, галогеналкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила;  $R^{13}$  выбран из группы, состоящей из Н, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;  $L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1-C_6$ алкила, где  $C_1-C_6$ алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ );  $E^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила, Н, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила, где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо,

циано и цианоалкила; E<sup>21</sup> в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидроксид, гидроксиалкила и галогена, и каждый p независимо равняется 0, 1 или 2.

[184] В одном варианте осуществления в данном документе описано соединение, представленное формулой I-AB:

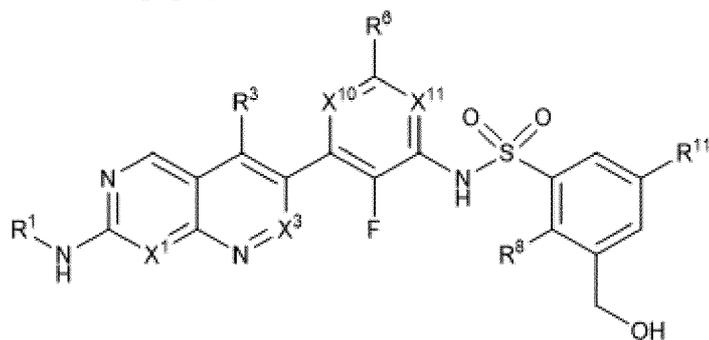


Формула I-AB,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где: X<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из CH и N; X<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>; X<sup>11</sup> выбран из группы, состоящей из CR<sup>7</sup> и N; R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из алкила, (C=O)R<sup>13</sup>, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидроксид, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидроксид, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила; R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из H и алкила; R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена; каждый из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и CN; R<sup>6</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила; R<sup>7</sup> выбран из группы, состоящей из H и F; R<sup>8</sup> выбран из группы, состоящей из алкокси, алкиламино, циклоалкокси, циклоалкиламино, галогена, H, алкила, галогеналкокси, галогеналкила, амида, алкоксикарбонила, гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, гидроксид и CN; R<sup>11</sup> выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, амина, аминоалкила, аминциклоалкила, аминкарбонила, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино, H, цианоалкила, алкила, циклоалкила, галогеналкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила; R<sup>13</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно

замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидроксид, гидроксидалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидроксид, гидроксидалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонил;  $L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1$ - $C_6$ алкила, где  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;  $E^2$  выбран из группы, состоящей из гидроксид, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонил, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила, где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидроксид, гидроксидалкила, оксо, циано и цианоалкила;  $E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидроксид, гидроксидалкила и галогена, и каждый p независимо равняется 0, 1 или 2.

[185] В одном варианте осуществления в данном документе описано соединение, представленное формулой I-AC:

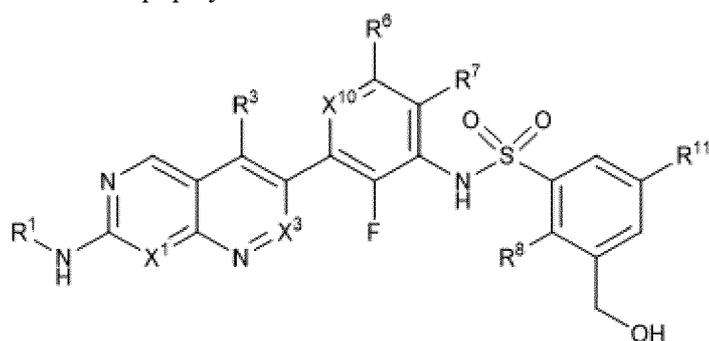


Формула 1-AC,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:  $X^1$  выбран из группы, состоящей из CH и N;  $X^3$  выбран из группы, состоящей из C-O- $L^2$ - $E^2$ , C- $L^2$ - $E^2$  и C-N( $R^2$ )- $L^2$ - $E^2$ ;  $X^{10}$  выбран из группы, состоящей из  $CR^5$  и N;  $X^{11}$  выбран из группы, состоящей из  $CR^7$  и N;  $R^1$  выбран из группы, состоящей из алкила, (C=O) $R^{13}$ , циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидроксид, гидроксидалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидроксид, гидроксидалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонил;  $R^2$  выбран из

группы, состоящей из H и алкила; R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена; R<sup>5</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, amino, алкила, галогеналкила и CN; R<sup>6</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила R<sup>7</sup> выбран из группы, состоящей из H и F; R<sup>8</sup> выбран из группы, состоящей из алкокси, алкиламино, циклоалкокси, циклоалкиламино, галогена, H, алкила, галогеналкокси, галогеналкила, амида, алкоксикарбонила, гидроксипалкила, гидроксипциклоалкила, гидроксип и CN; R<sup>11</sup> выбран из группы, состоящей из гидроксипалкила, гидроксипциклоалкила, алкоксипалкила, алкоксипциклоалкила, amino, aminoалкила, aminoциклоалкила, aminoкарбонила, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино, H, цианоалкила, алкила, циклоалкила, галогеналкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила; R<sup>13</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксипалкила, циклоалкоксипалкила, aminoалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксипалкила, гидроксип, гидроксипалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксипалкила, амида, амина, aminoалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидроксип, гидроксипалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила; L<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из прямой связи и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил необязательно замещен (E<sup>21</sup>)<sub>p</sub>; E<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из гидроксип, алкокси, алкоксипалкила, циано, галогена, сульфонила, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила, где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидроксип, гидроксипалкила, оксо, циано и цианоалкила; E<sup>21</sup> в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидроксип, гидроксипалкила и галогена, и каждый p независимо равняется 0, 1 или 2.

[186] В одном варианте осуществления в данном документе описано соединение, представленное формулой I-AD:

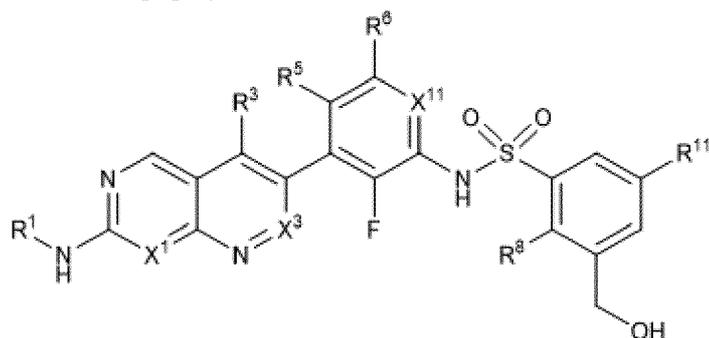


Формула I-AD,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:  $X^1$  выбран из группы, состоящей из СН и N;  $X^3$  выбран из группы, состоящей из С-О- $L^2$ - $E^2$ , С- $L^2$ - $E^2$  и С-N( $R^2$ )- $L^2$ - $E^2$ ;  $X^{10}$  выбран из группы, состоящей из  $CR^5$  и N;  $R^1$  выбран из группы, состоящей из алкила, (С=О) $R^{13}$ , циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;  $R^2$  выбран из группы, состоящей из Н и алкила;  $R^3$  выбран из группы, состоящей из Н, алкила и галогена;  $R^5$  выбран из группы, состоящей из галогена, Н, алкокси, алкиламино, amino, алкила, галогеналкила и CN;  $R^6$  выбран из группы, состоящей из галогена, Н и алкила;  $R^7$  выбран из группы, состоящей из Н и F;  $R^8$  выбран из группы, состоящей из алкокси, алкиламино, циклоалкокси, циклоалкиламино, галогена, Н, алкила, галогеналкокси, галогеналкила, амида, алкоксикарбонила, гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, гидрокси и CN;  $R^{11}$  выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, amino, аминоалкила, аминоциклоалкила, аминокарбонила, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино, Н, цианоалкила, алкила, циклоалкила, галогеналкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила;  $R^{13}$  выбран из группы, состоящей из Н, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;  $L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1$ - $C_6$ алкила, где  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;  $E^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила, Н, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила, где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила;  $E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из Н, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила,

гидроксид, гидроксильный алкил и галоген, и каждый  $p$  независимо равен 0, 1 или 2.

[187] В одном варианте осуществления в данном документе описано соединение, представленное формулой I-AE:

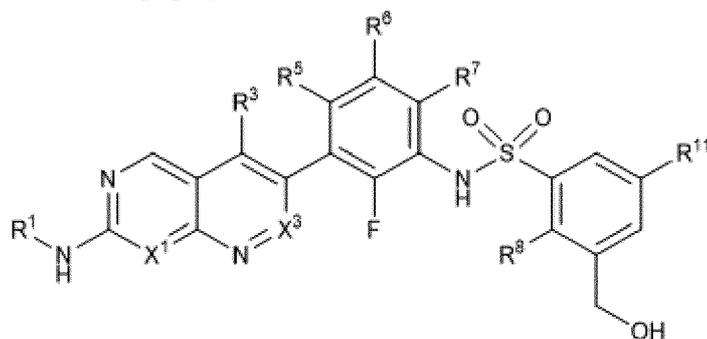


Формула 1-AE,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:  $X^1$  выбран из группы, состоящей из CH и N;  $X^3$  выбран из группы, состоящей из C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>;  $X^{11}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>7</sup> и N; R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из алкила, (C=O)R<sup>13</sup>, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидроксид, гидроксильный алкил, циано, цианоалкил и гетероциклил, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидроксид, гидроксильный алкил, оксо, циано, цианоалкил и сульфонила; R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из H и алкила; R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена; R<sup>5</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и CN; R<sup>6</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила; R<sup>7</sup> выбран из группы, состоящей из H и F; R<sup>8</sup> выбран из группы, состоящей из алкокси, алкиламино, циклоалкокси, циклоалкиламино, галогена, H, алкила, галогеналкокси, галогеналкила, амида, алкоксикарбонила, гидроксильный алкил, гидроксильный циклоалкил, гидроксид и CN; R<sup>11</sup> выбран из группы, состоящей из гидроксильный алкил, гидроксильный циклоалкил, алкоксиалкил, алкоксильный циклоалкил, амина, аминоалкил, аминильный циклоалкил, аминильный карбонил, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино, H, цианоалкил, алкила, циклоалкил, галогеналкил, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклил, алкоксикарбонила и гетероциклилалкил; R<sup>13</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклил, гетероциклилалкил, арила, гетероарила и гетероарилалкил, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидроксид, гидроксильный алкил, циано,

цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминокла, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;  $L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1$ - $C_6$ алкила, где  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;  $E^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила, где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила;  $E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена, и каждый p независимо равняется 0, 1 или 2.

[188] В одном варианте осуществления в данном документе описано соединение, представленное формулой I-AF:

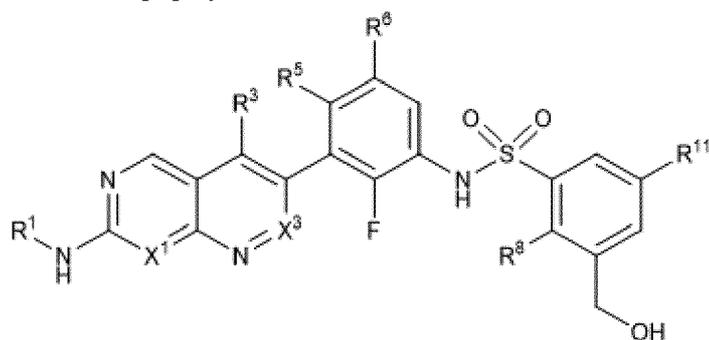


Формула 1-AF,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:  $X^1$  выбран из группы, состоящей из CH и N;  $X^3$  выбран из группы, состоящей из C-O- $L^2$ - $E^2$ , C- $L^2$ - $E^2$  и C-N( $R^2$ )- $L^2$ - $E^2$ ;  $R^1$  выбран из группы, состоящей из алкила, (C=O) $R^{13}$ , циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминокла, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминокла, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;  $R^2$  выбран из группы, состоящей из H и алкила;  $R^3$  выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена;  $R^5$  выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и CN;  $R^6$  выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила;  $R^7$  выбран из группы, состоящей из H и F;  $R^8$  выбран из группы, состоящей из алкокси, алкиламино,

циклоалкокси, циклоалкиламино, галогена, H, алкила, галогеналкокси, галогеналкила, амида, алкоксикарбонила, гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, гидрокси и CN; R<sup>11</sup> выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, амина, аминоалкила, аминоциклоалкила, аминокарбонила, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино, H, цианоалкила, алкила, циклоалкила, галогеналкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила; R<sup>13</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила; L<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из прямой связи и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил необязательно замещен (E<sup>21</sup>)<sub>p</sub>; E<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила, где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила; E<sup>21</sup> в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена, и каждый p независимо равняется 0, 1 или 2.

[189] В одном варианте осуществления в данном документе описано соединение, представленное формулой I-AG:

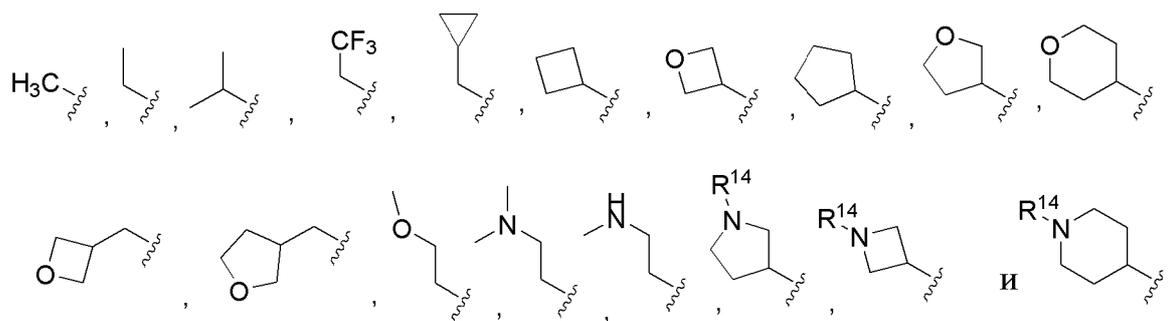


Формула 1-AG,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где: X<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из CH и N; X<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>; R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из алкила, (C=O)R<sup>13</sup>, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила,

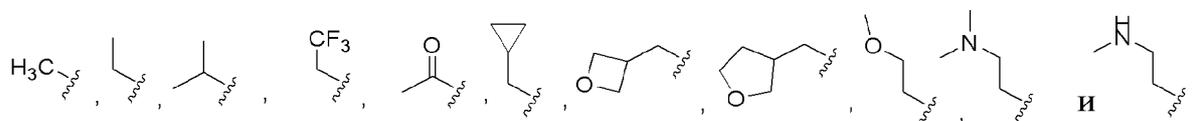
гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоксидалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;  $R^2$  выбран из группы, состоящей из H и алкила;  $R^3$  выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена;  $R^5$  выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и CN;  $R^6$  выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила;  $R^8$  выбран из группы, состоящей из алкокси, алкиламино, циклоалкокси, циклоалкиламино, галогена, H, алкила, галогеналкокси, галогеналкила, амида, алкоксикарбонила, гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, гидрокси и CN;  $R^{11}$  выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, амина, аминоксидалкила, аминоксидалкила, аминоксидалкила, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино, H, цианоалкила, алкила, циклоалкила, галогеналкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила;  $R^{13}$  выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоксидалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоксидалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;  $L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1$ - $C_6$ алкила, где  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;  $E^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила, где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила;  $E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена, и каждый p независимо равняется 0, 1 или 2.

[190] В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  выбран из группы, состоящей из

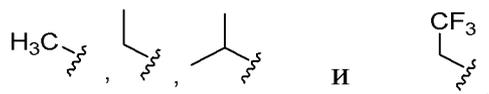


где каждый вариант  $R^{14}$  независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкоксиалкила, галогеналкила, гидроксильалкила и цианоалкила.

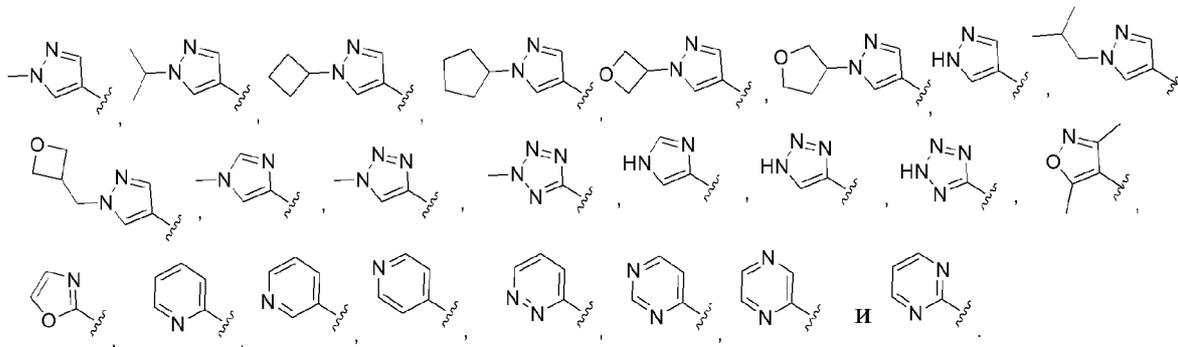
[191] В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  выбран из группы, состоящей из



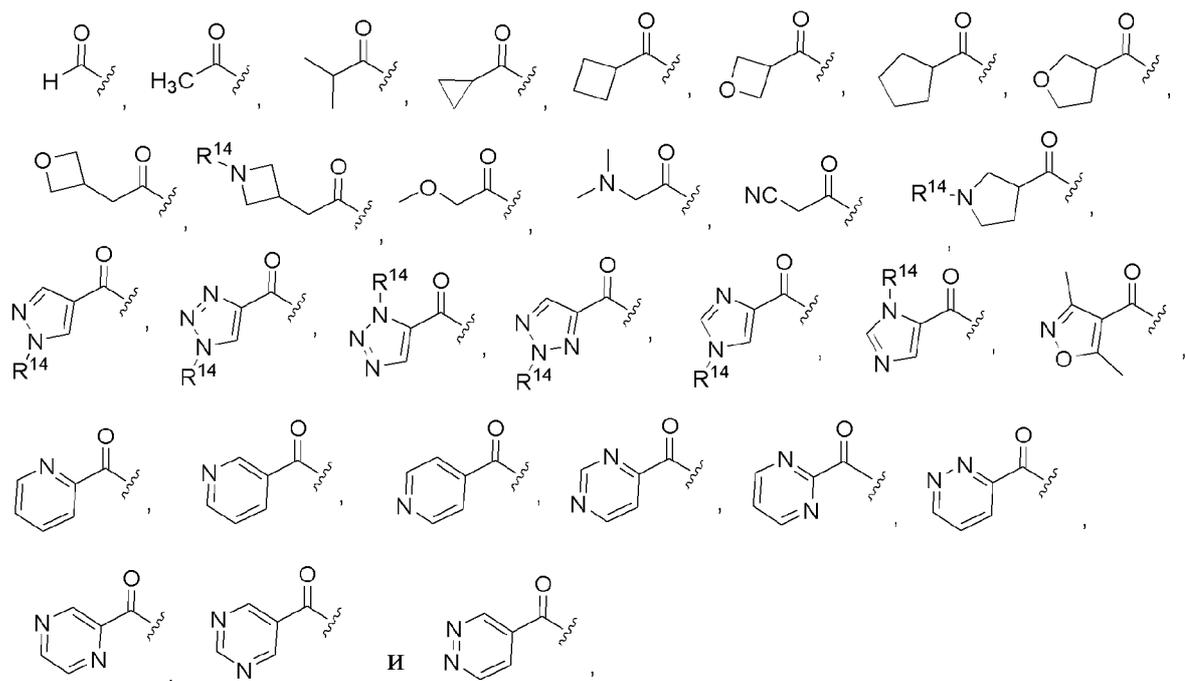
[192] В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  выбран из группы, состоящей из H,



[193] В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  выбран из группы, состоящей из



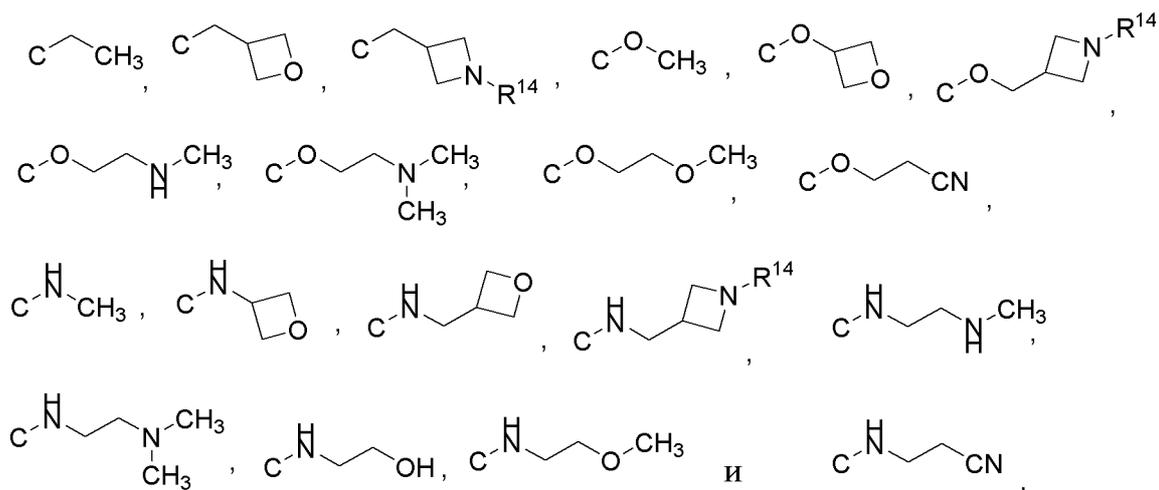
[194] В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  выбран из группы, состоящей из



где каждый вариант  $R^{14}$  независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкоксиалкила, галогеналкила, гидроксильалкила и цианоалкила.

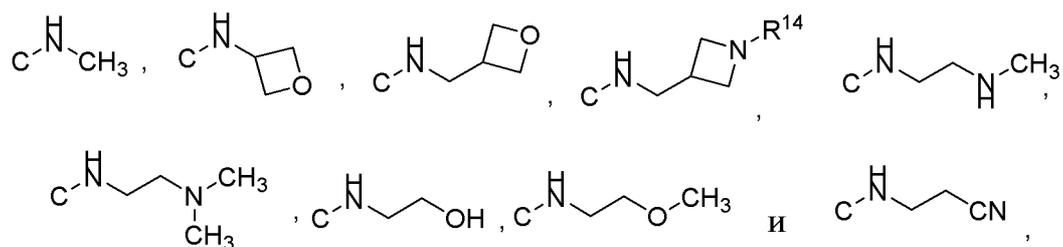
[195] В некоторых вариантах осуществления  $X^1$  представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления  $X^1$  представляет собой CH. В некоторых вариантах осуществления  $X^3$  представляет собой C-N( $R^2$ )-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>. В некоторых вариантах осуществления  $X^3$  представляет собой CN(H)CH<sub>3</sub>. В некоторых вариантах осуществления  $X^3$  представляет собой CCH<sub>3</sub>.

[196] В некоторых вариантах осуществления  $X^3$  выбран из группы, состоящей из:



где каждый вариант  $R^{14}$  независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкоксиалкила, галогеналкила, гидроксильалкила и цианоалкила.

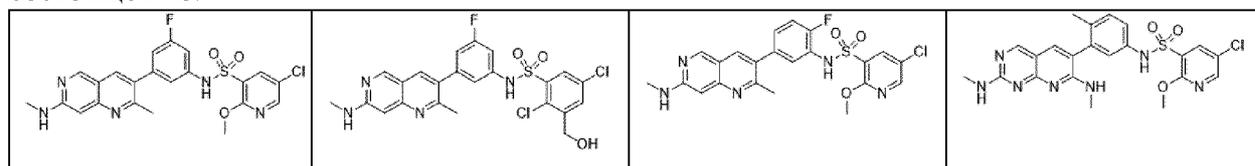
[197] В некоторых вариантах осуществления  $X^3$  выбран из группы, состоящей из

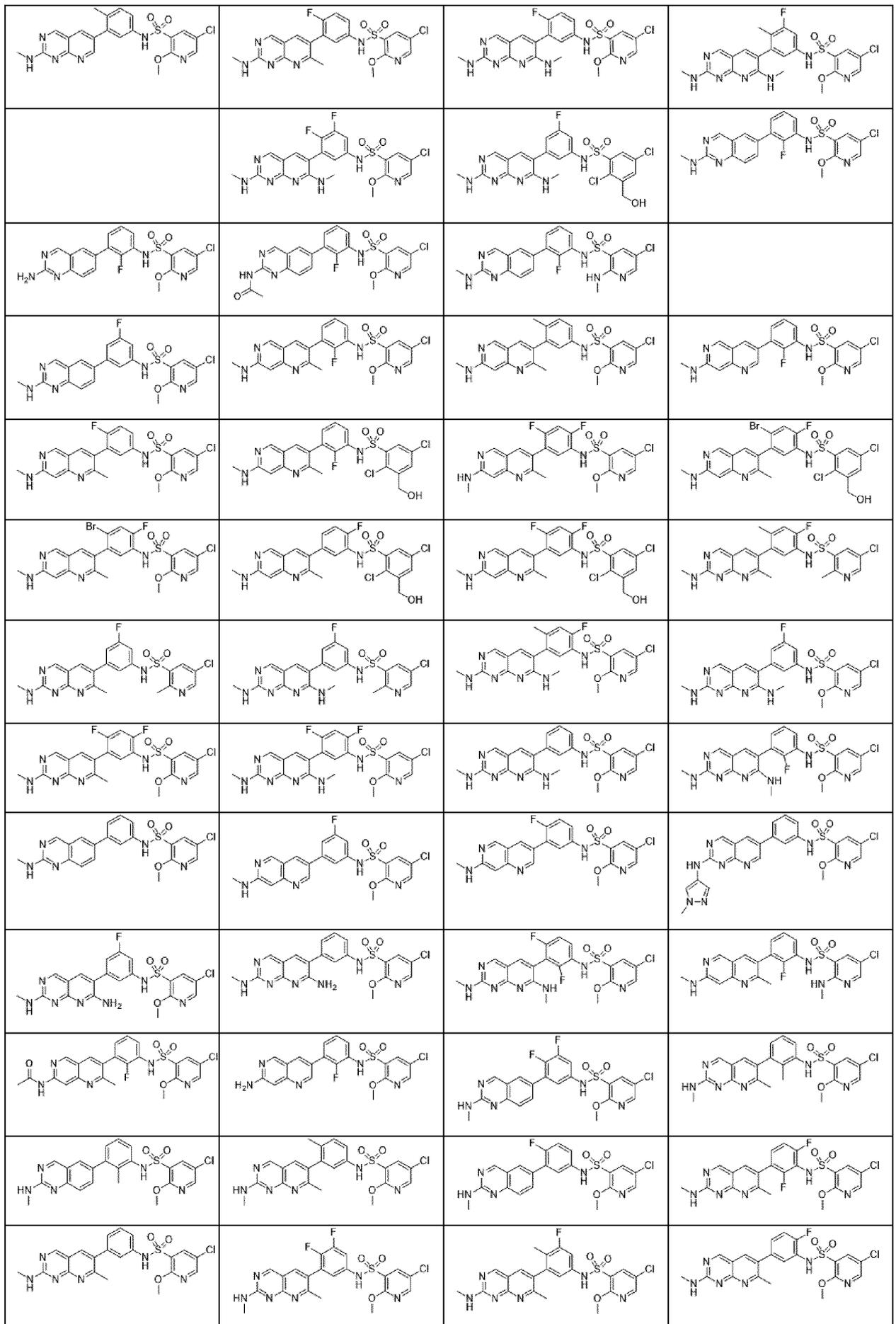


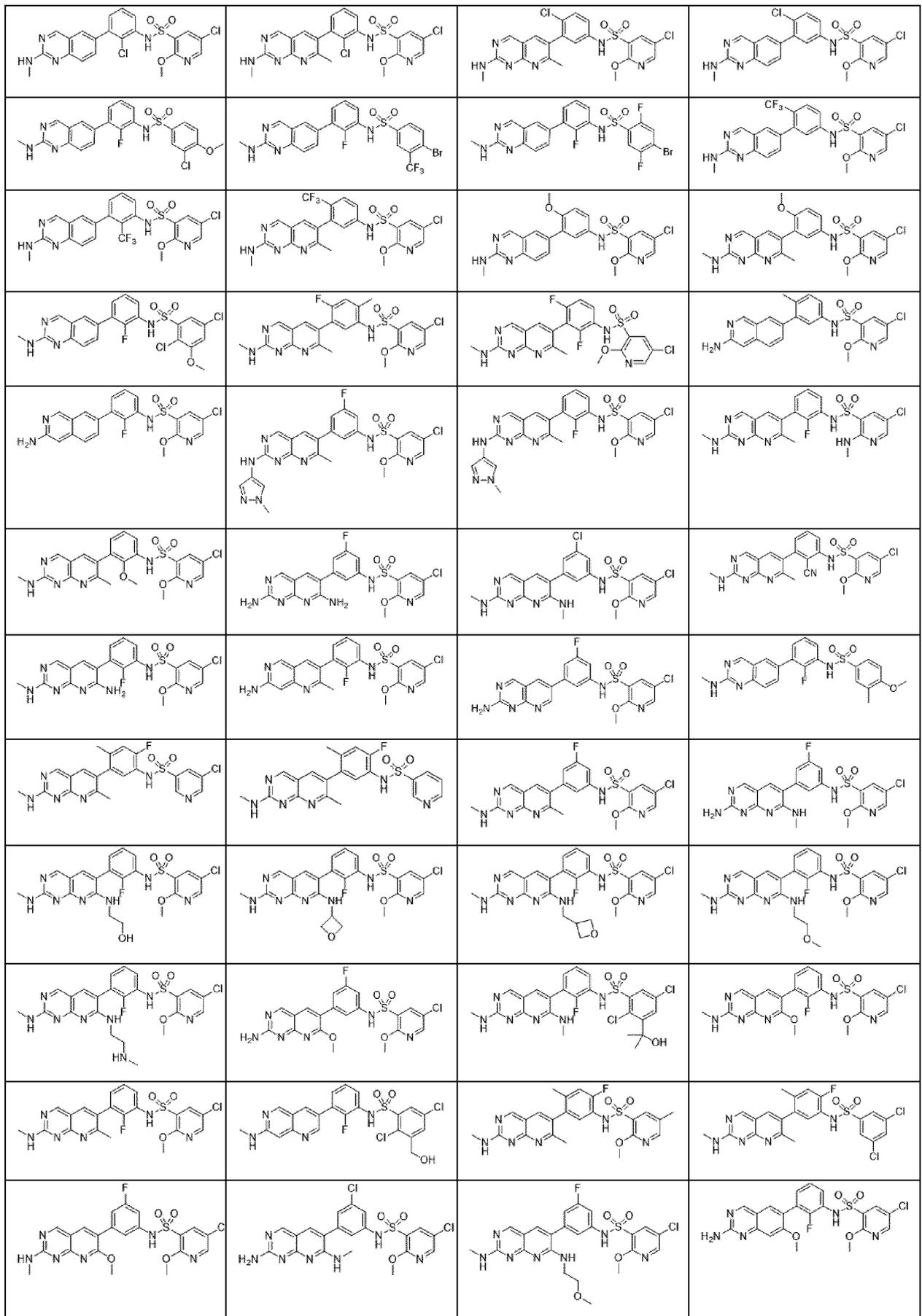
где каждый вариант  $R^{14}$  независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкоксиалкила, галогеналкила, гидроксильного алкила и цианоалкила.

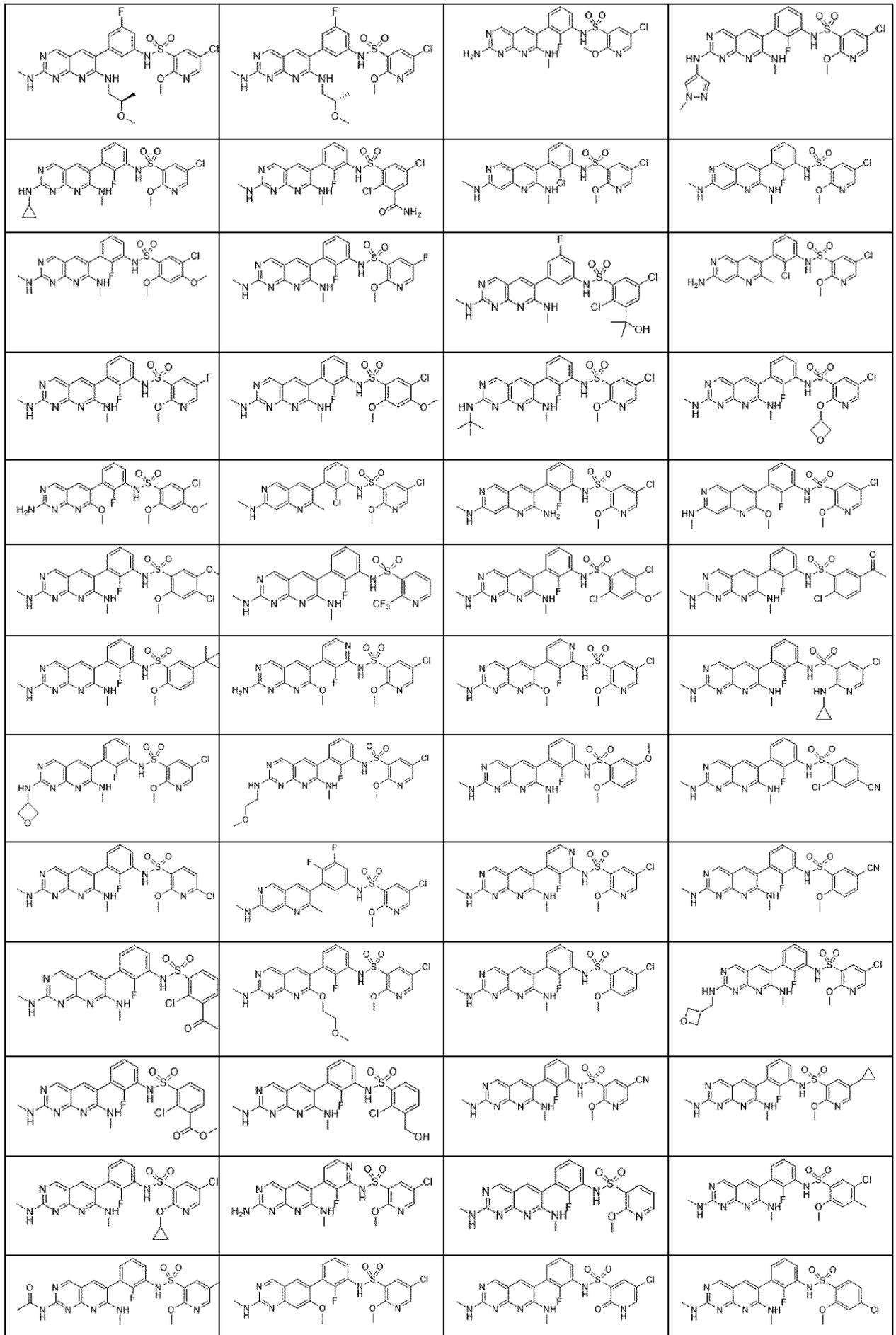
[198] В некоторых вариантах осуществления  $X^{10}$  представляет собой N, и  $X^{11}$  представляет собой  $CR^7$ . В некоторых вариантах осуществления  $X^{10}$  и  $X^{11}$  представляют собой N. В некоторых вариантах осуществления  $X^{10}$  представляет собой  $CR^5$ , и  $X^{11}$  представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$ алкил и галоген. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой Me. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой Cl. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, Me, OMe,  $CF_3$  и CN. В некоторых вариантах осуществления  $R^5$  выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, Me, OMe,  $CF_3$  и CN. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, Me. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^7$  независимо представляет собой H или F, и при этом по меньшей мере один из  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^7$  представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой F; и каждый из  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^7$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой F; и каждый из  $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^7$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^4$  и  $R^6$  представляет собой F; и каждый из  $R^5$  и  $R^7$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой F; и каждый из  $R^6$  и  $R^7$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой F; и каждый из  $R^4$  и  $R^7$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления  $R^{15}$  выбран из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила и  $C_3$ - $C_6$ гетероциклила. В некоторых вариантах осуществления  $R^{15}$  представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{15}$  представляет собой Me. В некоторых вариантах осуществления  $R^{15}$  представляет собой оксетанил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{15}$  представляет собой оксетан-2-ил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{15}$  представляет собой оксетан-3-ил.

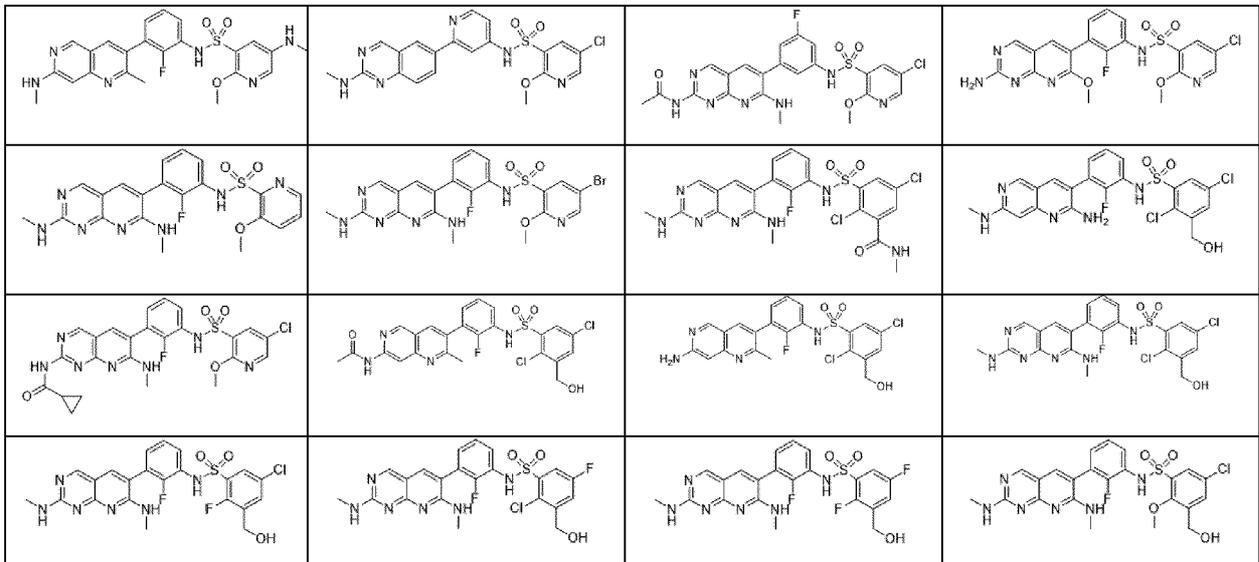
[199] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из:











или их фармацевтически приемлемых солей, энантиомеров, стереоизомеров и таутомеров.

### *Способы лечения*

[200] Соединения, описанные в данном документе, например, соединения формулы I, как определено в данном документе, могут выступать в качестве терапевтических средств при заболеваниях, контролируемых киназой GCN2 или PERK, и являются применимыми для лечения заболеваний и нарушений, таких как рак, у нуждающихся в этом пациентов. Иллюстративные примеры рака включают без ограничения колоректальный рак, рак прямой кишки, рак анального канала, наследственный колоректальный рак, наследственный неполипозный колоректальный рак, гастроинтестинальную стромальную опухоль, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, злокачественную мезотелиому), мезотелиому, рак поджелудочной железы (например, рак протока поджелудочной железы, эндокринную опухоль поджелудочной железы), рак глотки, рак гортани, рак пищевода, рак желудка (например, папиллярную аденокарциному, муцинозную аденокарциному, аденосквамозную карциному), рак двенадцатиперстной кишки, рак тонкой кишки, рак молочной железы (например, инвазивную карциному протоков, протоковую карциному *in situ*, воспалительный рак молочной железы), рак яичников (например, эпителиальную карциному яичников, внегонадную герминогенноклеточную опухоль, эмбрионально-клеточную опухоль яичников, опухоль яичника с низким злокачественным потенциалом), опухоль яичка, рак предстательной железы (например, гормонозависимый рак предстательной железы, негормонозависимый рак предстательной железы, кастрационно-резистентный рак предстательной железы), рак печени (например, гепатому, первичный рак печени, рак внепеченочного желчного протока), рак щитовидной железы (например, медуллярную карциному щитовидной железы), рак почки (например, почечно-клеточную карциному (например, светлоклеточную почечно-клеточную карциному), карциному переходных клеток почечной лоханки и мочеточника), рак матки (например, рак шейки матки, рак тела матки, саркому матки), хориокарциному матки, опухоль головного мозга (например,

медуллобластому, глиому, пинеальную астроцитому, пилоцитарную астроцитому, диффузную астроцитому, анапластическую астроцитому, гипофизарную аденому), ретинобластому, рак кожи (например, базальноклеточную карциному, злокачественную меланому, меланому), саркому (например, рабдомиосаркому, лейомиосаркому, саркому мягких тканей, веретенклеточную саркому, остеосаркому), фибросаркому, злокачественную опухоль кости, рак мочевого пузыря, гемобластоз (например, множественную миелому, лейкоз, острый миелоидный лейкоз (AML), острый лимфобластный лейкоз (ALL), включая бластный криз хронического лейкоза), злокачественную лимфому, болезнь Ходжкина, хроническое миелопролиферативное заболевание), рак неизвестной первичной локализации], ингибитор роста рака, ингибитор метастазирования рака, промотор апоптоза, а также для профилактики или лечения предраковых поражений (например, миелодиспластического синдрома костного мозга).

[201] Также в одном варианте осуществления в данном документе описан способ лечения заболевания, обусловленного нарушением регуляции интегрированной реакции на стресс, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы I, описанного в данном документе), или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления нарушение регуляции интегрированной реакции на стресс и/или реакции несвернутых белков обусловлено киназой GCN2. В некоторых вариантах осуществления нарушение регуляции интегрированной реакции на стресс и/или реакции несвернутых белков обусловлено киназой PERK. В некоторых вариантах осуществления нарушение регуляции интегрированной реакции на стресс обусловлено киназой GCN2. В некоторых вариантах осуществления нарушение регуляции реакции несвернутых белков обусловлено киназой PERK. В некоторых вариантах осуществления нарушение регуляции интегрированной реакции на стресс обусловлено активацией киназы, выбранной из группы, состоящей из киназы PERK и киназы GCN2. В некоторых вариантах осуществления нарушение регуляции интегрированной реакции на стресс обусловлено активацией киназы GCN2. В некоторых вариантах осуществления нарушение регуляции интегрированной реакции на стресс обусловлено активацией киназы PERK.

[202] Также в одном варианте осуществления в данном документе описан способ лечения заболевания, обусловленного нарушением регуляции интегрированной реакции на стресс и/или реакции несвернутых белков, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы I, описанного в данном документе), или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления нарушение регуляции интегрированной реакции на стресс и/или реакции несвернутых белков обусловлено активацией киназы, выбранной из группы, состоящей из киназы PERK и киназы GCN2. В некоторых вариантах осуществления нарушение регуляции интегрированной реакции на

стресс обусловлено активацией киназы GCN2. В некоторых вариантах осуществления нарушение регуляции реакции несвернутых белков обусловлено активацией киназы PERK.

[203] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ модулирования активности киназы GCN2 у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

[204] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ активации киназы GCN2 у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

[205] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ модулирования активности киназы PERK у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

[206] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ активации киназы PERK у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

[207] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ ингибирования активности киназы GCN2 и ингибирования активности киназы PERK у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

[208] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ модулирования активности киназы GCN2 у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

[209] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ ингибирования активности киназы PERK у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

[210] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически

эффективного количества соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы I, описанного в данном документе), или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из колоректального рака, рака легкого, мезотелиомы, рака поджелудочной железы, рака глотки, рака гортани, рака пищевода, рака желудка, рака двенадцатиперстной кишки, рака тонкой кишки, рака молочной железы, рака яичников, опухоли яичка, рака предстательной железы, рака печени, рака щитовидной железы, рака почки, рака матки, хориокарциномы матки, опухоли головного мозга, ретинобластомы, рака кожи, меланомы, саркомы, фибросаркомы, злокачественной опухоли кости, рака мочевого пузыря, гемобластома, лейкоза, острого миелоидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза и злокачественной лимфомы. В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из колоректального рака, рака легкого, мезотелиомы, рака поджелудочной железы, рака глотки, рака гортани, рака пищевода, рака желудка, рака двенадцатиперстной кишки, рака тонкой кишки, рака молочной железы, рака яичников, опухоли яичка, рака предстательной железы, рака печени, рака щитовидной железы, рака почки, рака матки, хориокарциномы матки, опухоли головного мозга, ретинобластомы, рака кожи, меланомы, саркомы, фибросаркомы, злокачественной опухоли кости, рака мочевого пузыря, гемобластома, лейкоза, острого миелоидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза, множественной миеломы, В-клеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, лимфомы из клеток мантийной зоны, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, эритролейкоза, гистиоцитарной лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема и злокачественной лимфомы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лейкоз. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой острый миелоидный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой острый лимфобластный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой фибросаркому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой множественную миелому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лимфому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой В-клеточную лимфому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой Т-клеточную лимфому.

[211] В одном варианте осуществления в данном документе описан способ лечения амилоидоза у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, описанной в данном документе. В одном варианте осуществления в данном документе описан способ лечения амилоидоза легкой цепи у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

[212] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ лечения

заболевания, выбранного из заболевания, ассоциированного с GCN2, и заболевания, ассоциированного с PERK, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы I, описанного в данном документе), или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой заболевание, ассоциированное с GCN2. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой заболевание, ассоциированное с PERK. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой рак. В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из колоректального рака, рака легкого, мезотелиомы, рака поджелудочной железы, рака глотки, рака гортани, рака пищевода, рака желудка, рака двенадцатиперстной кишки, рака тонкой кишки, рака молочной железы, рака яичников, опухоли яичка, рака предстательной железы, рака печени, рака щитовидной железы, рака почки, рака матки, хориокарциномы матки, опухоли головного мозга, ретинобластомы, рака кожи, меланомы, саркомы, фибросаркомы, злокачественной опухоли кости, рака мочевого пузыря, гемобластоza, лейкоза, острого миелоидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза и злокачественной лимфомы. В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из колоректального рака, рака легкого, мезотелиомы, рака поджелудочной железы, рака глотки, рака гортани, рака пищевода, рака желудка, рака двенадцатиперстной кишки, рака тонкой кишки, рака молочной железы, рака яичников, опухоли яичка, рака предстательной железы, рака печени, рака щитовидной железы, рака почки, рака матки, хориокарциномы матки, опухоли головного мозга, ретинобластомы, рака кожи, меланомы, саркомы, фибросаркомы, злокачественной опухоли кости, рака мочевого пузыря, гемобластоza, лейкоза, острого миелоидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза, множественной миеломы, В-клеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, лимфомы из клеток мантийной зоны, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, эритролейкоза, гистиоцитарной лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема и злокачественной лимфомы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лейкоз. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой острый миелоидный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой острый лимфобластный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой фибросаркому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой множественную миелому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лимфому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой В-клеточную лимфому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой Т-клеточную лимфому. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой амилоидоз. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой амилоидоз легкой цепи.

[213] В другом варианте осуществления в данном документе описан способ лечения

заболевания, выбранного из заболевания, ассоциированного с GCN2, и заболевания, ассоциированного с PERK, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы I, описанного в данном документе), или его фармацевтически приемлемой соли и терапевтически эффективного количества одного или более терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой заболевание, ассоциированное с GCN2. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой заболевание, ассоциированное с PERK. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой рак. В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из колоректального рака, рака легкого, мезотелиомы, рака поджелудочной железы, рака глотки, рака гортани, рака пищевода, рака желудка, рака двенадцатиперстной кишки, рака тонкой кишки, рака молочной железы, рака яичников, опухоли яичка, рака предстательной железы, рака печени, рака щитовидной железы, рака почки, рака матки, хориокарциномы матки, опухоли головного мозга, ретинобластомы, рака кожи, меланомы, саркомы, фибросаркомы, злокачественной опухоли кости, рака мочевого пузыря, гемобластоза, лейкоза, острого миелоидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза и злокачественной лимфомы. В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из колоректального рака, рака легкого, мезотелиомы, рака поджелудочной железы, рака глотки, рака гортани, рака пищевода, рака желудка, рака двенадцатиперстной кишки, рака тонкой кишки, рака молочной железы, рака яичников, опухоли яичка, рака предстательной железы, рака печени, рака щитовидной железы, рака почки, рака матки, хориокарциномы матки, опухоли головного мозга, ретинобластомы, рака кожи, меланомы, саркомы, фибросаркомы, злокачественной опухоли кости, рака мочевого пузыря, гемобластоза, лейкоза, острого миелоидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза, множественной миеломы, В-клеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, лимфомы из клеток мантийной зоны, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, эритролейкоза, гистиоцитарной лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема и злокачественной лимфомы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лейкоз. В некоторых вариантах осуществления лейкоз представляет собой острый миелоидный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления лейкоз представляет собой острый лимфобластный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой фибросаркому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой множественную миелому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лимфому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой В-клеточную лимфому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой Т-клеточную лимфому. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой амилоидоз. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой амилоидоз легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления одно или более терапевтических средств выбраны из группы,

состоящей из L-аспарагиназы, пегилированной аспарагиназы, ингибитора PERK, ингибитора mTOR, иммуномодулирующего средства, ингибитора пути MAPK, ингибитора MEK, ингибитора ERK и ингибитора Ras. В некоторых вариантах осуществления одно или более терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из IMiD-средства, ингибитора протеасом, стероида, средства на основе антитела к CD38, средства на основе антитела к CD20, ингибитора Vcl-2, ингибитора PI3K, биспецифического антитела, аналога нуклеозида, ингибитора ВТК, средства, алкилирующего ДНК, ингибитора EZH2, антрациклина, ингибитора топоизомеразы, платины, ингибитора тирозинкиназы, ингибитора HDAC, ингибитора ядерного экспорта, средства, оказывающего воздействие на микротрубочки, L-аспарагиназы, пегилированной аспарагиназы, ингибитора PERK, ингибитора mTOR, иммуномодулирующего средства, ингибитора пути MAPK, ингибитора MEK, ингибитора ERK и ингибитора Ras. В некоторых вариантах осуществления одно или более терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из L-аспарагиназы, пэгаспаргазы, каласпаргазы пэгол-mnkl, бортезомиба, карфилзомиба, иксазомиба, талидомида, помалидомида, леналидомида, дексаметазона, преднизона, даратумумаба, даратумумаба/гиалуронидазы, исатуксимаба, ритуксимаба, обинутузумаба, венетоклакса, иделалисиба, копанлисиба, дувелисиба, умбралисиба, гемцитабина, цитарабина, ибрутиниба, акалабрутиниба, занубрутиниба, бендамустина, циклофосфамида, таземетостата, доксорубицина, даунорубицина, этопозида, оксалоплатина, карбоплатина, цисплатина, бозутиниба, дазатиниба, иматиниба, нилотиниба, понатиниба, панобиностата, селинексора, винкристина, JZP-458, эриаспазы, PF745 (JZP-341), аспарагиназы *Erwinia chrysanthemi* (крисантаспазы), аспарагиназы *Escherichia coli* (коласпазы), средства на основе антитела к PD1, средства на основе антитела к PDL1 и средства на основе антитела к CTLA4.

[214] В одном варианте осуществления в данном документе описано соединение или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, для применения в лечении заболевания, обусловленного нарушением регуляции интегрированной реакции на стресс и/или реакции несвернутых белков, у пациента, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления нарушение регуляции интегрированной реакции на стресс и/или реакции несвернутых белков обусловлено киназой, выбранной из группы, состоящей из киназы PERK и киназы GCN2. В некоторых вариантах осуществления нарушение регуляции интегрированной реакции на стресс и/или реакции несвернутых белков обусловлено киназой GCN2. В некоторых вариантах осуществления нарушение регуляции интегрированной реакции на стресс и/или реакции несвернутых белков обусловлено киназой PERK. В некоторых вариантах осуществления нарушение регуляции интегрированной реакции на стресс обусловлено киназой GCN2. В некоторых вариантах осуществления нарушение регуляции реакции несвернутых белков обусловлено киназой PERK. В некоторых вариантах осуществления нарушение регуляции интегрированной реакции на стресс обусловлено активацией киназы, выбранной из группы, состоящей из киназы PERK и киназы GCN2. В некоторых вариантах

осуществления нарушение регуляции интегрированной реакции на стресс обусловлено активацией киназы GCN2. В некоторых вариантах осуществления нарушение регуляции интегрированной реакции на стресс обусловлено активацией киназы PERK. В одном варианте осуществления в данном документе описано соединение или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, для применения в модулировании активности киназы GCN2 у пациента, нуждающегося в этом. В одном варианте осуществления в данном документе описано соединение или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, для применения в активации киназы GCN2 у пациента, нуждающегося в этом. В одном варианте осуществления в данном документе описано соединение или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, для применения в модулировании активности киназы PERK у пациента, нуждающегося в этом. В одном варианте осуществления в данном документе описано соединение или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, для применения в активации киназы PERK у пациента, нуждающегося в этом.

[215] В одном варианте осуществления в данном документе описано соединение или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, для применения в ингибировании киназы GCN2 и ингибировании киназы PERK у пациента, нуждающегося в этом. В одном варианте осуществления в данном документе описано соединение или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, для применения в модулировании активности киназы GCN2 у пациента, нуждающегося в этом. В одном варианте осуществления в данном документе описано соединение или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, для применения в ингибировании активности киназы PERK у пациента, нуждающегося в этом.

[216] В одном варианте осуществления в данном документе описано соединение или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, для применения в лечении рака у пациента, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из колоректального рака, рака легкого, мезотелиомы, рака поджелудочной железы, рака глотки, рака гортани, рака пищевода, рака желудка, рака двенадцатиперстной кишки, рака тонкой кишки, рака молочной железы, рака яичников, опухоли яичка, рака предстательной железы, рака печени, рака щитовидной железы, рака почки, рака матки, хориокарциномы матки, опухоли головного мозга, ретинобластомы, рака кожи, меланомы, саркомы, фибросаркомы, злокачественной опухоли кости, рака мочевого пузыря, гемобластома, лейкоза, острого миелоидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза, множественной миеломы, В-клеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, лимфомы из клеток мантийной зоны, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, эритролейкоза, гистиоцитарной

лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема и злокачественной лимфомы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лейкоз. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой острый миелоидный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой острый лимфобластный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой фибросаркому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой множественную миелому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лимфому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой В-клеточную лимфому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой Т-клеточную лимфому.

[217] В одном варианте осуществления в данном документе описано соединение или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, для применения в лечении амилоидоза у пациента, нуждающегося в этом. В одном варианте осуществления в данном документе описано соединение или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, для применения в лечении амилоидоза легкой цепи у пациента, нуждающегося в этом.

[218] В одном варианте осуществления в данном документе описано соединение или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, для применения в лечении заболевания, выбранного из заболевания, ассоциированного с GCN2, и заболевания, ассоциированного с PERK, у пациента, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой заболевание, ассоциированное с GCN2. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой заболевание, ассоциированное с PERK. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой рак. В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из колоректального рака, рака легкого, мезотелиомы, рака поджелудочной железы, рака глотки, рака гортани, рака пищевода, рака желудка, рака двенадцатиперстной кишки, рака тонкой кишки, рака молочной железы, рака яичников, опухоли яичка, рака предстательной железы, рака печени, рака щитовидной железы, рака почки, рака матки, хориокарциномы матки, опухоли головного мозга, ретинобластомы, рака кожи, меланомы, саркомы, фибросаркомы, злокачественной опухоли кости, рака мочевого пузыря, гемобластома, лейкоза, острого миелоидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза, множественной миеломы, В-клеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, лимфомы из клеток мантийной зоны, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, эритролейкоза, гистиоцитарной лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема и злокачественной лимфомы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лейкоз. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой острый миелоидный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой острый лимфобластный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой фибросаркому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой

множественную миелому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лимфому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой В-клеточную лимфому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой Т-клеточную лимфому. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой амилоидоз. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой амилоидоз легкой цепи.

[219] В одном варианте осуществления в данном документе описано соединение или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, для применения в лечении заболевания, выбранного из заболевания, ассоциированного с GCN2, и заболевания, ассоциированного с PERK, у пациента, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой заболевание, ассоциированное с GCN2. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой заболевание, ассоциированное с PERK. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой рак. В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из колоректального рака, рака легкого, мезотелиомы, рака поджелудочной железы, рака глотки, рака гортани, рака пищевода, рака желудка, рака двенадцатиперстной кишки, рака тонкой кишки, рака молочной железы, рака яичников, опухоли яичка, рака предстательной железы, рака печени, рака щитовидной железы, рака почки, рака матки, хориокарциномы матки, опухоли головного мозга, ретинобластомы, рака кожи, меланомы, саркомы, фибросаркомы, злокачественной опухоли кости, рака мочевого пузыря, гемобластома, лейкоза, острого миелоидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза, множественной миеломы, В-клеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, лимфомы из клеток мантийной зоны, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, эритролейкоза, гистиоцитарной лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема и злокачественной лимфомы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лейкоз. В некоторых вариантах осуществления лейкоз представляет собой острый миелоидный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления лейкоз представляет собой острый лимфобластный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой фибросаркому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой множественную миелому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лимфому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой В-клеточную лимфому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой Т-клеточную лимфому. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой амилоидоз. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой амилоидоз легкой цепи. В некоторых вариантах осуществления одно или более терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из IMiD-средства, ингибитора протеасом, стероида, средства на основе антитела к CD38, средства на основе антитела к CD20, ингибитора Vcl-2, ингибитора PI3K, биспецифического антитела, аналога нуклеозида, ингибитора ВТК, средства, алкилирующего ДНК, ингибитора EZH2,

антрациклина, ингибитора топоизомеразы, платины, ингибитора тирозинкиназы, ингибитора HDAC, ингибитора ядерного экспорта, средства, оказывающего воздействие на микротрубочки, L-аспарагиназы, пегилированной аспарагиназы, ингибитора PERK, ингибитора mTOR, иммуномодулирующего средства, ингибитора пути MAPK, ингибитора MEK, ингибитора ERK и ингибитора Ras. В некоторых вариантах осуществления одно или более терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из бортезомиба, карфилзомиба, иксазомиба, талидомида, помалидомида, леналидомида, дексаметазона, преднизона, даратумумаба, даратумумаба/гиалуронидазы, исатуксимаба, ритуксимаба, обинутумаба, венетоклакса, идедалисиба, копанлисиба, дувелисиба, умбралисиба, гемцитабина, цитарабина, ибрутиниба, акалабрутиниба, занубрутиниба, бендамустина, циклофосамида, таземетостата, доксорубицина, даунорубицина, этопозиды, оксалоплатина, карбоплатина, цисплатина, бозутиниба, дазатиниба, иматиниба, нилотиниба, понатиниба, панобиностата, селинекса, винкристина, L-аспарагиназы, пэгаспаргазы, каласпаргазы пэгол-mnkl, JZP-458, эриаспазы, PF745 (JZP-341), аспарагиназы *Erwinia chrysanthemi* (крисантаспазы), аспарагиназы *Escherichia coli* (коласпазы), средства на основе антитела к PD1, средства на основе антитела к PDL1 и средства на основе антитела к CTLA4.

[220] Соединения, предусмотренные в данном документе, могут быть введены пациентам (животным и людям), нуждающимся в таком лечении, в дозах, которые будут обеспечивать оптимальную фармацевтическую эффективность. Следует понимать, что доза, необходимая для использования в любом конкретном варианте применения, будет отличаться от пациента к пациенту, не только выбранным конкретным соединением или конкретной композицией, но также путем введения, природой состояния, подвергающегося лечению, возрастом и состоянием пациента, сопутствующей лекарственной терапией или особой диетой, которой следует пациент, и другими факторами, которые будут известны специалисту в данной области, подходящая доза окончательно будет выбрана на усмотрение лечащего врача. Для лечения клинических состояний и заболеваний, указанных выше, соединение, предусмотренное в данном документе, может быть введено перорально, подкожно, наружно, парентерально, с помощью спрея для ингаляции или ректально с помощью единичных дозированных составов, содержащих традиционные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества и инертные носители. Парентеральное введение может включать подкожные инъекции, внутривенные или внутримышечные инъекции или методики с применением инфузий.

[221] Лечение может быть продолжено в течение периода, являющегося таким длительным или таким коротким, как это необходимо. Схема введения композиций может предусматривать, например, от одного до четырех и больше раз в день. Подходящим периодом лечения может являться, например, по меньшей мере приблизительно одна неделя, по меньшей мере приблизительно две недели, по меньшей мере приблизительно один месяц, по меньшей мере приблизительно шесть месяцев, по меньшей мере приблизительно 1 год или без ограничения срока. Период лечения может быть остановлен

по достижении необходимого результата.

*Комбинированная терапия*

[222] Соединения, описанные в данном документе, например, соединение формулы I, которое определено в данном документе, может быть введено в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими средствами для лечения нарушения, описанного в данном документе, такого как рак, описанный в данном документе. Например, в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное в данном документе, например, соединение формулы I, которое определено в данном документе, одно или более дополнительных терапевтических средств, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах осуществления вводят соединение формулы I, которое определено в данном документе, и одно дополнительное терапевтическое средство. В некоторых вариантах осуществления вводят соединение формулы I, которое определено в данном документе, и два дополнительных терапевтических средства. В некоторых вариантах осуществления вводят соединение формулы I, которое определено в данном документе, и три дополнительных терапевтических средства. Эффект комбинированной терапии может быть достигнут путем введения двух или более терапевтических средств, каждое из которых составлено и вводится отдельно. Например, соединение формулы I, которое определено в данном документе, и дополнительное терапевтическое средство могут быть составлены и введены отдельно. Эффект комбинированной терапии также может быть достигнут путем введения двух или более терапевтических средств в одном составе, например, фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I в качестве одного терапевтического средства и одно или более дополнительных терапевтических средств, таких как химиотерапевтическое средство. Например, соединение формулы I, которое определено в данном документе, и дополнительное терапевтическое средство могут быть введены в одном составе. Другие комбинации также охватываются комбинированной терапией. Хотя два или более средств в составе комбинированной терапии можно вводить одновременно, это не является обязательным. Например, введение первого средства (или комбинации средств) может происходить раньше введения второго средства (или комбинации средств) на минуты, часы, дни или недели. Таким образом, два или более средств можно вводить с интервалом в несколько минут относительно друг друга, или с интервалом в 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18 или 24 часа относительно друг друга, или с интервалом в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14 дней относительно друг друга, или с интервалом 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или недель относительно друг друга. В некоторых случаях возможны даже более длительные интервалы. Хотя во многих случаях желательно, чтобы два или более средств, применяемых в комбинированной терапии, присутствовали в организме пациента в одно и то же время, это не является обязательным.

[223] Комбинированная терапия также может включать два или более введений одного или более средств, применяемых в комбинации, с применением отличающейся последовательности средств, представляющих собой компоненты. Например, если

средство X и средство Y применяют в комбинации, то их можно вводить последовательно в любой комбинации один или более раз, например в порядке X-Y-X, X-X-Y, Y-X-Y, Y-Y-X, X-X-Y-Y и т. д.

[224] Комбинированная терапия также может включать два или более введений одного или более средств, применяемых в комбинации, с применением различных способов введения. Каждое из одного или более средств может быть независимо введено перорально, подкожно, наружно, парентерально, с помощью спрея для ингаляции или ректально с помощью единичных дозированных составов, содержащих традиционные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества и среды-носители. Парентеральное введение может включать подкожные инъекции, внутривенные или внутримышечные инъекции или методики с применением инфузий.

[225] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, как описано в данном документе, комбинируют с аспарагиназой (ASНазой, L-аспарагиназой) или ее производными. В некоторых вариантах осуществления аспарагиназу получают из *Erwinia chrysanthemi*, и она известна как крисантаспаза или аспарагиназа *Erwinia chrysanthemi*. Аспарагиназа *Erwinia chrysanthemi* находится в продаже под торговыми марками *Erwinaze*® или *Erwinase*®. В некоторых вариантах осуществления аспарагиназу получают из *Escherichia coli*, и она известна как коласпаза. Коласпаза находится в продаже под торговыми марками *Elspar*®, *Leunase*®, *Kidrolase*® или *Spectrila*® (рекомбинантная аспарагиназа *E. coli*). Пегилированные производные коласпазы представляют собой пэгаспаргазу, в продаже под торговой маркой *Oncaspar*®, и каласпаргазу пэгол-mnkl, в продаже под торговой маркой *Asparlas*®. Другие продукты аспарагиназы, которые в настоящее время находятся в доклинической или клинической разработке, включают JZP-458 (рекомбинантную аспарагиназу *Erwinia*), PF745 (JZP-341), эриаспазу (*GRASPA*®) и *Xoncane*.

[226] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, как определено в данном документе, комбинируют с иммуномодулирующим средством. В некоторых вариантах осуществления иммуномодулятор усиливает адаптивный иммунный ответ. В некоторых вариантах осуществления иммуномодулятор усиливает активность антигенпрезентирующих клеток. В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующее средство усиливает противоопухолевую активность миелоидных клеток, включая макрофаги. В некоторых вариантах осуществления иммуномодулятор усиливает противоопухолевую активность естественных клеток-киллеров. В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующее средство усиливает активность эффекторных Т-клеток, включая цитотоксические Т-клетки.

[227] В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительных терапевтических средств, которые могут быть введены в комбинации с соединением, предусмотренным в данном документе, могут представлять собой ингибитор пути с участием MAPK. Такие ингибиторы пути с участием MAPK включают, например, ингибиторы MEK, ингибиторы ERK и ингибиторы Ras.

[228] Иллюстративные ингибиторы MEK включают без ограничения траметиниб, селуметиниб, кобиметиниб, биниметиниб и их фармацевтически приемлемые соли. Иллюстративные примеры ингибиторов ERK включают без ограничения уликсертиниб, SCH772984, LY3214996, равоксертиниб, VX-11e, ASN-007, GDC-0994, MK-8353, ASTX-029, LTT462, KO-947 и их фармацевтически приемлемые соли. Иллюстративные примеры ингибиторов Ras включают без ограничения AMG-510, MRTX849, ARS-1620, ARS-3248, LY3499446 и их фармацевтически приемлемые соли.

[229] В некоторых вариантах осуществления дополнительные терапевтические средства могут представлять собой иммуномодулирующие средства, включая без ограничения терапевтические средства на основе антитела к PD-1 или на основе антитела к PDL-1, включая пембролизумаб, ниволумаб, пидилизумаб, цемиплимаб, атезолизумаб, дурвалумаб, BMS-936559 или авелумаб. В некоторых вариантах осуществления дополнительные терапевтические средства могут представлять собой терапевтические средства на основе антитела к TIM3 (антитела к HAVcr2), включая без ограничения TSR-022 или MBG453, терапевтические средства на основе антитела к LAG3, включая без ограничения релатлимаб, LAG525 или TSR-033, антитело к 4-1BB (антитело к CD37, антитело к TNFRSF9), терапевтические средства на основе агониста CD40, включая без ограничения SGN-40, CP-870893 или RO7009789, терапевтические средства на основе антитела к CD47, включая без ограничения Hu5F9-G4, терапевтические средства на основе антитела к CD20, терапевтические средства на основе антитела к CD38, агонисты STING, включая без ограничения ADU-S100, MK-1454, ASA404 или амидобензимидазолы. В некоторых вариантах осуществления дополнительные терапевтические средства могут представлять собой средства на основе антитела к CTLA4, включая ипилимумаб, тремелиумаб. В некоторых вариантах осуществления дополнительные терапевтические средства могут представлять собой гипометилирующие средства, включая без ограничения азацитидин или децитабин, другие иммуномодулирующие терапевтические средства, включая без ограничения ингибиторы эпидермального фактора роста, статины, метформин, блокаторы рецепторов ангиотензина, талидомид, леналидомид, помалидомид, преднизон или дексаметазон. В некоторых вариантах осуществления дополнительные терапевтические средства могут представлять собой иммунотерапевтические средства, включая направленные терапевтические средства, противораковые вакцины и терапию CAR-T-клетками.

[230] Соединения формулы I, как описано в данном документе, могут быть введены в комбинации с другими терапевтическими средствами, известными для лечения видов рака. Такие другие терапевтические средства включают лучевую терапию, антитубулиновые средства, ДНК-алкилирующие средства, средства, ингибирующие синтез ДНК, ДНК-интеркалирующие средства, антиэстрогенные средства, антиандрогены, стероиды, средства на основе антител к EGFR, ингибиторы киназы, ингибиторы mTOR, ингибиторы киназы PI3, циклинзависимые ингибиторы киназы, ингибиторы киназы CD4/CD6, ингибиторы топоизомеразы, ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC),

ингибиторы метилирования ДНК, средства на основе антител к HER2, анти-ангиогенные средства, ингибиторы протеасом, ингибиторы PARP (поли(АДФ-рибоза)-полимеразы), ингибиторы киназы, регулирующей клеточный цикл, талидомид, леналидомид, помалидомид, бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб, даратумумаб, даратумумаб/гиалуронидазу, исатуксимаб, дексаметазон и конъюгаты антитело-лекарственное средство (ADC).

[231] В одном варианте осуществления дополнительные терапевтические средства могут представлять собой химиотерапевтические средства, в том числе без ограничения антитубулиновые средства (например, паклитаксел, паклитаксел белок-связанные частицы для инъекционной суспензии, в том числе наб-паклитаксел, эрибулин, доцетаксел, иксабепилон, винкристин, ауристатин или майтанзиноиды), винорелбин, ДНК-алкилирующие средства (в том числе цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, циклофосфамид, ифосфамид, темозоломид), ДНК-интеркалирующие средства или ингибиторы ДНК-топоизомеразы (в том числе антрациклины, такие как доксорубицин, пегилированный липосомальный доксорубицин, даунорубицин, идарубицин, митоксантрон или эпирубицин, камптотецины, такие как топотекан, иринотекан или эксатекан), 5-фторурацил, капецитабин, цитарабин, децитабин, 5-азацитидин, гемцитабин и метотрексат.

[232] В некоторых вариантах осуществления дополнительные терапевтические средства могут представлять собой ингибиторы киназы, включая без ограничения эрлотиниб, gefitinib, neratinib, afatinib, osimertinib, lapatinib, crizotinib, brigatinib, ceritinib, alectinib, lorlatinib, эверолимус, темсиролимус, абемациклиб, LEE011, палбоциклиб, кабозантиниб, рипретениб, сунитиниб, пазопаниб, сорафениб, регорафениб, сунитиниб, акситиниб, дазатиниб, иматиниб, нилотиниб, идегалисиб, ибрутиниб, BLU-667, Loxo 292, ларотректиниб и квизартиниб.

[233] В некоторых вариантах осуществления дополнительные терапевтические средства могут представлять собой антиэстрогенные средства, включая без ограничения тамоксифен, фулвестрант, анастрозол, летрозол и эксеместан, антиандрогенные средства, включая без ограничения абиратерона ацетат, энзалутамид, нилутамид, бикалутамид, флутамид, ципротерона ацетат, стероидные средства, включая без ограничения преднизон и дексаметазон, ингибиторы PARP, включая без ограничения нерапариб, олапариб, талазопариб и рукапариб, ингибиторы топоизомеразы I, включая без ограничения иринотекан, камптотецин, эксатекан и топотекан, ингибиторы топоизомеразы II, включая без ограничения антрациклины, этопозид, этопозид фосфат и митоксантрон, ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), включая без ограничения вориностат, ромидепсин, панобиностат, вальпроевую кислоту и белиностат, ингибиторы метилирования ДНК, включая без ограничения DZNep и 5-аза-2'-дезоксцитидин, ингибиторы протеасом, включая без ограничения бортезомиб и карфилзомиб, биологические средства, включая без ограничения трастузумаб, адотрастузумаб, пертузумаб, цетуксимаб и панитумумаб.

[234] В некоторых вариантах осуществления дополнительные терапевтические средства могут представлять собой антиангиогенные средства, включая бевацизумаб,

афлиберцепт и AMG386.

[235] В некоторых вариантах осуществления дополнительные терапевтические средства могут представлять собой конъюгаты антитело-лекарственное средство (ADC), включая полезные нагрузки DM1, DM4, MMAE, MMAF или камптотецина, брентуксимаб ведотин и трастузумаб эмтанзин, лучевую терапию, терапевтические вакцины, включая без ограничения сипулейцел-Т.

[236] В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство может представлять собой ингибитор аутофагии, включая ингибиторы ULK, ингибиторы VPS34, ингибиторы PIKfyve, ингибиторы PPT1 или лизосомальные блокаторы. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство может представлять собой DCC-3116, SAR405, SB02024, гидроксихлорохин, хлорохин, апилимод, MRT403 и LYS05.

[237] В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство выбрано из аналога гормона, стимулирующего высвобождение лютеинизирующего гормона (LHRH), включающего гозерелин и лейпролид.

[238] В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из эверолимуса, трабектедина, абраксана, TLK 286, AV-299, DN-101, пазопаниба, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, энзастаурина, вандетаниба, ARQ-197, МК-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, пеметрекседа, эрлотиниба, дазатаниба, нилотиниба, декатаниба, панитумумаба, амрубицина, ореговомаба, Лер-ету, нолатрекседа, AZD 2171, батабулина, атумтунаба, занолимумаба, эдотекарина, тетрандрин, рубитекана, тесмилифена, облимерсена, тицилимумаба, ипилимумаба, госсипола, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, циленгитида, гиматекана, IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR1 KRX-0402, лукантона, LY 317615, нейрадиба, витеспана, Rta 744, аланозина (Sdx 102), талампанела, атрасентана, XR 311, ромидепсина, ADS-100380, сунитиниба, 5-фторурацила, вориностата, этопозид, гемцитабина, доксорубицина, иринотекана, липосомального доксорубицина, 5'-дезоксид-5-фторуридина, винкристина, темозоломида, ZK-304709, селициклиба; PD0325901, AZD-6244, капецитабина, L-глутаминовой кислоты, N-[4-[2-(2-амино-4,7-дигидро-4-оксо-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-этил]бензоил]-, динатриевой соли, гептагидрата, камптотецина, PEG-меченного иринотекана, тамоксифена, торемифена цитрата, анастразола, эксместана, летрозолола, DES (диэтилстилбестолола), эстрадиола, эстрогена, конъюгированного эстрогена, бевацизумаба, IMC-1C11, CHIR-258, 3-[5-(метилсульфонилпиперадинметил)-индолил]-хинолона, ваталаниба, AG-013736, AVE-0005, ацетатной соли [D-Ser(tBu) 6, Azgly 10] (пиро-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(tBu)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH<sub>2</sub> ацетат [C<sub>59</sub>H<sub>84</sub>N<sub>18</sub>O<sub>14</sub>-(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)<sub>x</sub>, где x составляет от 1 до 2,4], гозерелина ацетата, лейпролида ацетата, трипторелина памоата, медроксипрогестерона ацетата, гидроксипрогестерона капроата, мегестрола ацетата, ралоксифена, бикалутамида, флутанида, нилутамида, мегестрола ацетата, CP-724714; TAK-165, HKI-272, эрлотиниба, лапатаниба, канертиниба, антитела ABX-EGF, эрбитукса, ЕКВ-

569, PKI-166, GW-572016, ионафарниба, BMS-214662, типифарниба; амифостина, NVP-LAQ824, субероиланилидгидроксамовой кислоты, вальпроевой кислоты, трихостатина А, FK-228, SU11248, сорафениба, KRN951, аминоклутетимида, арнсакрина, анагрелида, L-аспарагиназы, вакцины бацилл Кальметта-Герена (BCG), блеомицина, бусерелина, бусульфана, карбоплатина, кармустина, хлорамбуцила, цисплатина, кладрибина, клодроната, ципротерона, цитарабина, дакарбазина, дактиномицина, даунорубицина, диэтилстилбестрола, эпирубицина, флударабина, флудрокортизона, флуоксиместерона, флутамида, гемцитабина, гливака, гидроксимочевины, идарубицина, ифосфамида, иматиниба, лейпролида, левамизола, ломустина, мехлоретамин, мелфалана, 6-меркаптопурина, месны, метотрексат, митомицина, митотана, митоксантрон, нилутамида, октреотида, оксалиплатина, памидроната, пентостатина, пликамицина, порфимера, прокарбазина, ралтитрекседа, ритуксимаба, стрептозоцина, тенипозид, тестостерона, талидомида, тиогуанина, тиотепы, третиноина, виндезина, 13-цис-ретиноевой кислоты, мелфалана, урамустина, эстрамустина, алтретамин, флоксуридин, 5-дезоксифлуоридин, цитозин-арабинозид, 6-меркаптопурина, дезоксиформин, кальцитриол, валрубицин, митрамицин, винбластин, винорелбин, топотекан, разоксин, маримастат, COL-3, неовастат, BMS-275291, скваламин, эндостатин, SU5416, SU6668, EMD121974, интерлейкин-12, IM862, ангиостатин, витаксин, дролоксифен, идоксифен, спиронолактон, финастерид, циметидин, трастузумаб, денилейкин дифтитокс, гефитиниб, бортезомиб, иринотекан, топотекан, доксорубин, доцетаксел, винорелбин, бевацизумаб (моноклональное антитело) и эрбитукс, паклитаксел, не содержащего кремофор, эпитилон В, BMS-247550, BMS-310705, дролоксифен, 4-гидрокситамоксифен, пипендоксифен, ERA-923, арзоксифен, фулвестрант, аколбифен, лазофоксифен, идоксифен, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, РТК787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, рапамицин, 40-О-(2-гидроксиэтил)-рапамицин, темсиролимус, AP-23573, RAD001, АВТ-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, вортманнин, ZM336372, L-779450, PEG-филграстим, дарбепоэтин, эритропоэтин, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, золендронат, преднизон, цетуксимаб, гранулоцитарномикрофагального колониестимулирующего фактора, гистрелин, пегилированного интерферона альфа-2а, интерферона альфа-2а, пегилированного интерферона альфа-2b, интерферона альфа-2b, азацидин, PEG-L-аспарагиназы, леналидомида, гемтузумаб, гидрокортизон, интерлейкин-11, дексразоксан, алемтузумаб, полностью транс-ретиноевой кислоты, кетоконазол, интерлейкин-2, мегестрол, иммунного глобулин, азотистого иприта, метилпреднизолон, ибритгумомаб тиуксетан, андрогенов, децитабин, гексаметилмеламин, бексаротен, тоситумомаб, триоксида мышьяка, кортизон, эдитронат, митотан, циклоспорин, липосомального даунорубицин, аспарагиназы Edwina, стронция 89, касопитант, нетупитант, антагонист рецептора NK-1, палоносетрон, апрепитант, дифенилгидрамин, гидроксизин, метоклопрамид, лоразепам, алпразолам, галоперидол, дроперидол, дронабинол, дексаметазон,

метилпреднизолона, прохлорперазина, гранисетрона, ондансетрона, доласетрона, трописетрона, пэгфилграстима, эритропозтина, эпоэтина альфа и дарбепозтина альфа, ипилимумаба и их смесей.

*Фармацевтические композиции и наборы*

[239] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие соединения, которые раскрыты в данном документе, составленные вместе с фармацевтически приемлемым носителем. В частности, в настоящем изобретении предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие соединения, которые раскрыты в данном документе, составленные вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. Такие составы включают составы, подходящие для перорального, ректального, местного, трансбуккального, парентерального (например, подкожного, внутримышечного, внутрикожного или внутривенного), ректального, вагинального введения или введения с помощью аэрозоля, хотя наиболее подходящая форма введения в любом отдельном случае будет зависеть от степени и тяжести состояния, подвергающегося лечению, и от природы конкретного применяемого соединения. Например, раскрытые композиции могут быть составлены в виде однократной дозы и/или могут быть составлены для перорального или подкожного введения.

[240] Иллюстративные фармацевтические композиции могут применяться в форме фармацевтических препаратов, например в твердой, полутвердой или жидкой форме, которые содержат одно или более соединений, описанных в данном документе, в качестве активного ингредиента, в смеси с органическим или неорганическим носителем или вспомогательным веществом, подходящим для внешних, энтеральных или парентеральных типов введения. Активный ингредиент может быть соединен, например, с обычными нетоксичными фармацевтически приемлемыми носителями для таблеток, пеллет, капсул, суппозиторий, растворов, эмульсий, суспензий и любых других форм, подходящих для применения. Активное соединение по настоящему изобретению включают в фармацевтическую композицию в количестве, достаточном для получения необходимого эффекта в отношении процесса или состояния заболевания.

[241] Для изготовления твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент может быть смешан с фармацевтическим носителем, например традиционными ингредиентами для таблетирования, такими как кукурузный крахмал, лактоза, сахароза, сорбит, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, дикальция фосфат или виды камеди, и другими фармацевтическими разбавителями, например водой, с образованием твердой композиции до придания ей лекарственной формы, содержащей гомогенную смесь соединения, предусмотренного в данном документе, или его нетоксичную фармацевтически приемлемую соль. При упоминании таких композиций до придания им лекарственной формы как гомогенных, имеется в виду, что активный ингредиент равномерно диспергирован в композиции таким образом, что композиция может быть легко подразделена на в равной степени эффективные стандартные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

[242] В твердых лекарственных формах для перорального введения (капсулы, таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и т. п.), основную композицию смешивают с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальция фосфат, и/или любым из следующего: (1) наполнителями или разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или камедь; (3) увлажняющими средствами, такими как глицерин; (4) разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал из тапиоки, альгининовая кислота, некоторыми силикатами и карбонатом натрия; (5) средствами для замедления образования раствора, такими как парафин; (6) ускорителями впитывания, такими как четвертичные соединения аммония; (7) смачивающими средствами, такими как, например, ацетиловый спирт и глицерина моностеарат; (8) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина; (9) смазочными средствами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, натрия лаурилсульфат и их смеси; и (10) красящими средствами. В случае капсул, таблеток и пилюль, композиции могут также содержать буферные средства. Твердые композиции подобного типа могут также использоваться в качестве наполнителей в мягких и твердых заполненных желатиновых капсулах с применением таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т. п.

[243] Таблетка может быть сделана посредством прессования или выливания, необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть получены с применением связующего средства (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазочного средства, инертного разбавителя, консерванта, разрыхлителя (например, натрия крахмалгликолята или натрийкарбоксиметилцеллюлозы с поперечными связями), поверхностно-активного или диспергирующего средства. Таблетки, полученные путем выливания, могут быть получены посредством выливания с помощью подходящего оборудования смеси основной композиции, увлажненной с помощью инертного жидкого разбавителя. Таблетки и другие твердые лекарственные формы, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы, необязательно могут иметь насечки или получены с покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия, широко известные в области создания фармацевтических составов.

[244] Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых, водных или органических растворителях или их смеси и порошки. Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и настойки. В дополнение к основной композиции жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, часто применяемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие средства и эмульгаторы,

такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное масла, масло зародышей семян, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана, циклодекстринов и их смесей.

[245] Суспензии в дополнение к основной композиции могут содержать суспендирующие средства, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленовый сорбит и эфиры сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

[246] Составы для ректального или вагинального введения могут быть представлены в виде суппозитория, который может быть получен посредством смешивания основной композиции с одним или более подходящими не вызывающими раздражения вспомогательными веществами или носителями содержащими, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск для изготовления суппозитория или салицилат, и который является твердыми при комнатной температуре, но жидким при температуре тела и, следовательно, будет таять в полости тела и высвобождать активное средство.

[247] Лекарственные формы для трансдермального введения основной композиции включают порошки, спреи, мази, пасты, крема, лосьоны, гели, растворы, патчи и формы для ингаляции. Активный компонент может быть смешан в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут быть необходимы.

[248] Мази, пасты, крема и гели могут содержать в дополнение к основной композиции вспомогательные вещества, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка или их смеси.

[249] Порошки и спреи могут содержать в дополнение к основной композиции вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошок полиамида или смеси таких веществ. Спреи могут дополнительно содержать общепринятые пропелленты, такие как хлорфторуглероды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

[250] Композиции и соединения по настоящему описанию могут в качестве альтернативы быть введены посредством аэрозоля. Это достигается посредством получения водного аэрозоля, препаратов на основе липосом или твердых частиц, содержащих соединения. Может применяться суспензия, основой которой не является вода (например, пропеллент на основе фторуглерода). Могут применяться ультразвуковые небулайзеры, поскольку они минимизируют повреждение средства напряжению сдвига, которое может привести к деградации соединений, содержащихся в основных композициях. Обычно водный аэрозоль производится посредством создания состава водного раствора или суспензии основной композиции вместе с традиционными фармацевтически приемлемыми носителями и стабилизаторами. Носители и стабилизаторы

различаются согласно требованиям конкретной основной композиции, но как правило включают неионогенные поверхностно-активные вещества (твины, плуроники или полиэтиленгликоль), нетоксичные белки, такие как альбумин сыворотки крови, сложные эфиры сорбитана, олеиновую кислоту, лецитин, аминокислоты, такие как глицин, буферы, соли, сахара или сахароспирты. Аэрозоли обычно получают из изотонических растворов.

[251] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, подходящие для парентерального введения, содержат основную композицию в комбинации с одним или более фармацевтически-приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями, или стерильными порошками, которые могут быть восстановлены в стерильные инъекционные растворы или дисперсии непосредственно перед применением, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические факторы, растворы, которые делают состав изотоническим с помощью крови требуемого реципиента или средства для суспендирования или загустители.

[252] Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях, предусмотренных в данном документе, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т. п.) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат и циклодекстрины. Подходящая текучесть может поддерживаться, например, с помощью применения материалов для оболочек, таких как лецитин, с помощью поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и с помощью применения поверхностно-активных веществ.

[253] В другом варианте осуществления предусмотрены кишечные фармацевтические составы, включающие раскрытое соединение и кишечный материал; и их фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. Кишечные материалы относятся к полимерам, которые являются в значительной степени нерастворимыми в кислой среде желудка, и которые являются преимущественно растворимыми в кишечном соке при конкретных значениях pH. Тонкая кишка представляет собой часть желудочно-кишечного тракта (кишечника) между желудком и толстой кишкой и включает двенадцатиперстную кишку, тощую кишку и подвздошную кишку. pH двенадцатиперстной кишки составляет приблизительно 5,5, pH тощей кишки составляет приблизительно 6,5 и pH дистальной подвздошной кишки составляет приблизительно 7,5.

[254] Соответственно, кишечные материалы являются нерастворимыми, например, до достижения значения pH, составляющего приблизительно 5,0, приблизительно 5,2, приблизительно 5,4, приблизительно 5,6, приблизительно 5,8, приблизительно 6,0, приблизительно 6,2, приблизительно 6,4, приблизительно 6,6, приблизительно 6,8, приблизительно 7,0, приблизительно 7,2, приблизительно 7,4, приблизительно 7,6, приблизительно 7,8, приблизительно 8,0, приблизительно 8,2, приблизительно 8,4, приблизительно 8,6, приблизительно 8,8, приблизительно 9,0, приблизительно 9,2,

приблизительно 9,4, приблизительно 9,6, приблизительно 9,8 или приблизительно 10,0. Иллюстративные кишечные материалы включают ацетилцеллюлозы фталат (CAP), гидроксипропилметилцеллюлозы фталат (HPMCP), поливинилацетата фталат (PVAP), гидроксипропилметилацетилцеллюлозы сукцинат (HPMCAS), ацетилцеллюлозы тримеллитат, гидроксипропилметилцеллюлозы сукцинат, ацетилцеллюлозы сукцинат, ацетилцеллюлозы гексагидрофталат, целлюлозы пропионатфталат, ацетилцеллюлозы малеат, ацетилцеллюлозы бутират, ацетилцеллюлозы пропионат, сополимер метилметакриловой кислоты и метилметакрилата, сополимер метилакрилата, метилметакрилата и метакриловой кислоты, сополимер метилвинилового эфира и малеинового ангидрида (серии Gantrez ES), сополимер этилметилакрилат-метилметакрилат-хлортриметиламмония этилакрилата, естественные смолы, такие как зеин, шеллак и копал, и некоторые коммерчески доступные кишечные системы дисперсии (например, Eudragit L30D55, Eudragit FS30D, Eudragit L100, Eudragit S100, Kollicoat EMM30D, Estacryl 30D, Coateric и Aquateric). Растворимость каждого из вышеперечисленных материалов либо широко известна, либо может быть с легкостью определена *in vitro*. Вышеуказанный список представляет собой список возможных материалов, но специалисту в данной области с помощью данного раскрытия будет очевидно, что оно не является исчерпывающим и что существуют другие энтеральные материалы, которые будут соответствовать целям, описанным в данном документе.

[255] Преимущественно в данном документе предусмотрены наборы для применения, например потребителем, нуждающимся в лечении рака. Такие наборы включают подходящие лекарственные формы, такие как формы, описанные выше, и инструкции, описывающие способ с применением такой лекарственной формы для опосредования, уменьшения или предупреждения воспаления. В инструкции будет указано потребителю или медицинскому персоналу, как вводить лекарственную форму в соответствии со способами введения, известными специалистам в данной области. Такие наборы могут преимущественно быть упакованы и реализованы в единицах, состоящих из одной или нескольких единиц в наборе. Примером такого набора является так называемая блистерная упаковка. Блистерные упаковки широко известны в упаковочной промышленности и являются широко применяемыми для упаковки фармацевтических стандартных лекарственных форм (таблетки, капсулы и т. п.). Блистерные упаковки обычно состоят из листа относительно твердого материала, покрытого пленкой из предпочтительно прозрачного пластикового материала. Во время процесса упаковки в пластиковой пленке формируют углубления. Углубления имеют размер и форму таблеток или капсул, подлежащих упаковке. Далее, таблетки или капсулы помещают в углубления и лист относительно твердого материала запечатывают относительно пластиковой пленки со стороны пленки, которая является противоположной от направления, в котором формировали углубления. В результате, таблетки или капсулы упакованы в углублениях между пластиковой пленкой и листом. Предпочтительно, плотность листа является такой, чтобы таблетки или капсулы могли быть удалены из блистерной упаковки посредством

оказывания давления руками на углубления, посредством чего в листе образуется вскрытие в месте углубления. Таблетка или капсула может затем быть удалена посредством указанного вскрытия.

[256] Может быть необходимым предоставить памятку в наборе, например, в виде чисел возле таблеток или капсул, где числа соответствуют дням режима, в которые указанные таблетки или капсулы должны быть приняты внутрь. Другим примером такой памятки является календарь, напечатанный на картоне, например, следующим образом: «первая неделя, понедельник, вторник, . . . и т. д. . . . вторая неделя, понедельник, вторник, . . .» и т. д. Другие вариации памяток будут очевидны. «Суточная доза» может представлять собой отдельную таблетку или капсулу или несколько пилюль или капсул, подлежащих приему в отдельно взятый день. Также суточная доза первого соединения может состоять из одной таблетки или капсулы, в то время как суточная доза второго соединения может состоять из нескольких таблеток или капсул, и наоборот. Это должно быть отражено в памятке.

### ПРИМЕРЫ

[257] Соединения, описанные в данном документе, могут быть получены множеством путей, исходя из идей, содержащихся в данном документе, и раскрытий процедур синтеза, известных из уровня техники. В отношении описания способов синтеза, описанных ниже, следует понимать, что для всех предлагаемых условий реакции, включая выбор растворителя, реакционной атмосферы, температуры реакции, продолжительности эксперимента и процедур обработки, можно выбрать условия, являющиеся стандартными для данной реакции, если не указано иное. Специалисту в области органического синтеза будет понятно, что функциональные группы, присутствующие на разных частях молекулы, должны быть совместимыми с предлагаемыми реагентами и реакциями. То, какие заместители являются несовместимыми с условиями реакции, будет очевидным для специалиста в данной области техники, и в связи с этим указаны альтернативные способы. Исходные материалы для данных примеров являются либо коммерчески доступными, либо их легко получить стандартными способами из известных материалов.

[258] В настоящем изобретении используются следующие аббревиатуры, и они имеют следующие определения. «AcOH» означает уксусную кислоту, «ADP» означает аденозиндифосфат, «AgNO<sub>3</sub>» означает нитрат серебра, «ASNa<sub>3</sub>» означает аспарагиназу, «Boc» означает трет-бутилкарбонат, «CDI» означает карбодиимидазол, «конц.» означает концентрированный, «Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>» означает карбонат цезия, «CuI» означает йодид меди (I), «DBU» означает 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен, «DCC» означает N, N'-дициклогексилкарбодиимид, «DCE» означает дихлорэтан, «DCM» означает дихлорметан, «DIAD» означает диизопропилазодикарбоксилат, «DIEA» означает N, N'-диизопропилэтиламин, «DMA» означает N, N'-диметилацетамид, «DMAP» означает 4-(диметиламино)пиридин, «DMF» означает N, N'-диметилформамид, «dppf» означает 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен, «DMSO» означает диметилсульфоксид, «EDTA» означает этилендиаминтетрауксусную кислоту, «ESI» означает ионизацию электрораспылением,

«EtOAc» означает этилацетат, «EtOH» означает этанол, «GST» означает глутатион-S-трансферазу, «ч.» означает час или часы, «HBTU» означает гексафторфосфат (2-(1*H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуруния, «H<sub>2</sub>» означает газообразный водород, «HCl» означает хлористоводородную кислоту, «Hex» означает гексан, «H<sub>2</sub>O» означает воду, «HOBT» означает гидроксibenзотриазол, «IC<sub>50</sub>» означает половину максимальной ингибирующей концентрации, «K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>» означает карбонат калия, «KOAc» означает ацетат калия, «K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>» означает фосфат калия, «NaBH<sub>4</sub>» означает борогидрид натрия, «LiAlH<sub>4</sub>» означает алюмогидрид лития, «LiOH» означает гидроксид лития, «MeCN» означает ацетонитрил, «MeOH» означает метанол, «Me<sub>4</sub>tBuXPhos» означает ди-трет-бутил(2',4',6'-триизопропил-3,4,5,6-тетраметил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин, «MgSO<sub>4</sub>» означает сульфат магния, «МГц» означает мегагерц, «мин.» означает минуту или минуты, «MnO<sub>2</sub>» означает оксид марганца (IV), «MS» означает масс-спектрометрию, «NADH» означает никотинамидадениндинуклеотид, «Na» означает натрий, «NaH» означает гидрид натрия, «NaHCO<sub>3</sub>» означает бикарбонат натрия, «NaNO<sub>2</sub>» означает нитрит натрия, «NaOMe» означает метоксид натрия, «Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>» означает сульфат натрия, «NBS» означает *N*-бромсукцинимид, «NCS» означает *N*-хлорсукцинимид, «NH<sub>4</sub>Cl» означает хлорид аммония, «NH<sub>2</sub>OH» означает гидроксилламин, «NMP» означает *N*-метил-2-пирролидон, «NMR» означает ядерный магнитный резонанс, «PBS» означает фосфатно-солевой буферный раствор, «Pd/C» означает палладий на угле, «Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>» означает трис(добензилиденацетон)дипалладий(0), «Pd(OAc)<sub>2</sub>» означает ацетат палладия(II), «Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>» означает тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), «Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>» означает 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид, «препаративная HPLC» означает препаративную высокоэффективную жидкостную хроматографию, «PCl<sub>3</sub>» означает трихлорид фосфора, «Ph<sub>3</sub>P» означает трифенилфосфин, «PhPOCl<sub>2</sub>» означает дихлорид фенилфосфоновой кислоты, «PMB» означает параметоксибензил, «POCl<sub>3</sub>» означает оксихлорид фосфора, «PyBOP» означает гексафторфосфат бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфония, «к. т.» означает комнатную температуру, которая также известна как «темп. окружающей среды», которая, как будет понятно, включает диапазон нормальных температур в лаборатории, составляющий 15-25°C, «насыщ.» означает насыщенный, «SDS» означает додецилсульфат натрия, «SFC» означает сверхкритическую жидкостную хроматографию, «S<sub>N</sub>Ar» означает нуклеофильное ароматическое замещение, «SOCl<sub>2</sub>» означает тионилхлорид, «T<sub>3</sub>P» означает ангидрид *n*-пропанфосфоновой кислоты, «TEA» означает триэтиламин, «TFA» означает трифторуксусную кислоту, «THF» означает тетрагидрофуран, «Xantphos» означает 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен, «X-Phos» означает 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил и «ZnCl<sub>2</sub>» означает хлорид цинка.

[259] В приведенных ниже примерах и соответствующих фигурах «соединение 16» относится к соединению, изображенному как пример 16 в таблице I ниже.

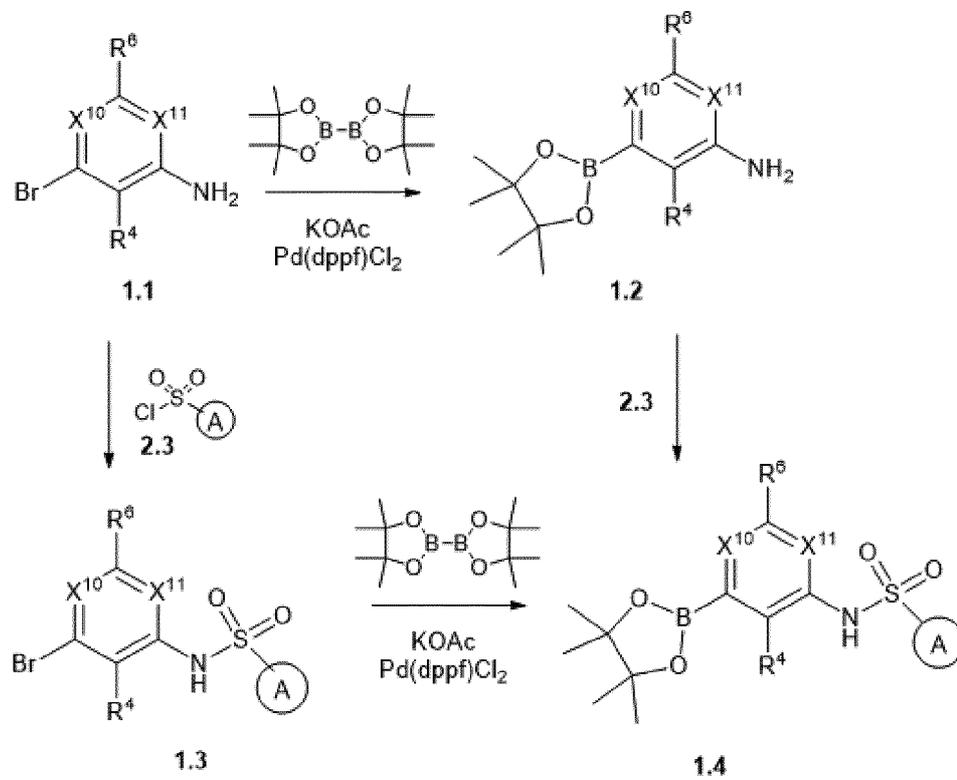
#### **Общая химия**

[260] Иллюстративные соединения, описанные в данном документе, являются

доступными посредством общих способов синтеза, проиллюстрированных на схемах ниже, посредством путей получения промежуточных соединений и в сопутствующих примерах.

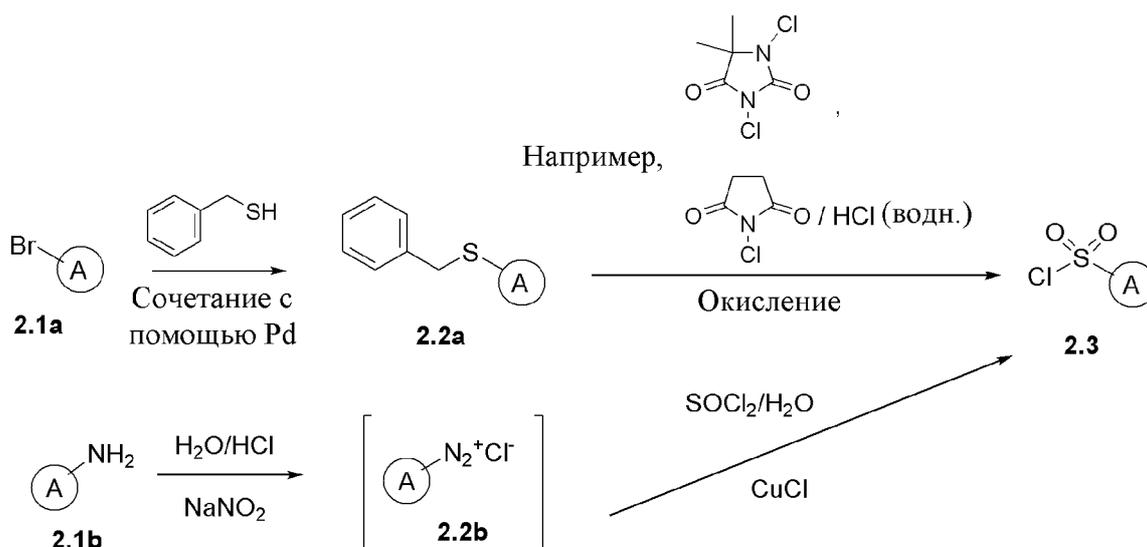
### Схемы синтеза

#### Схема 1



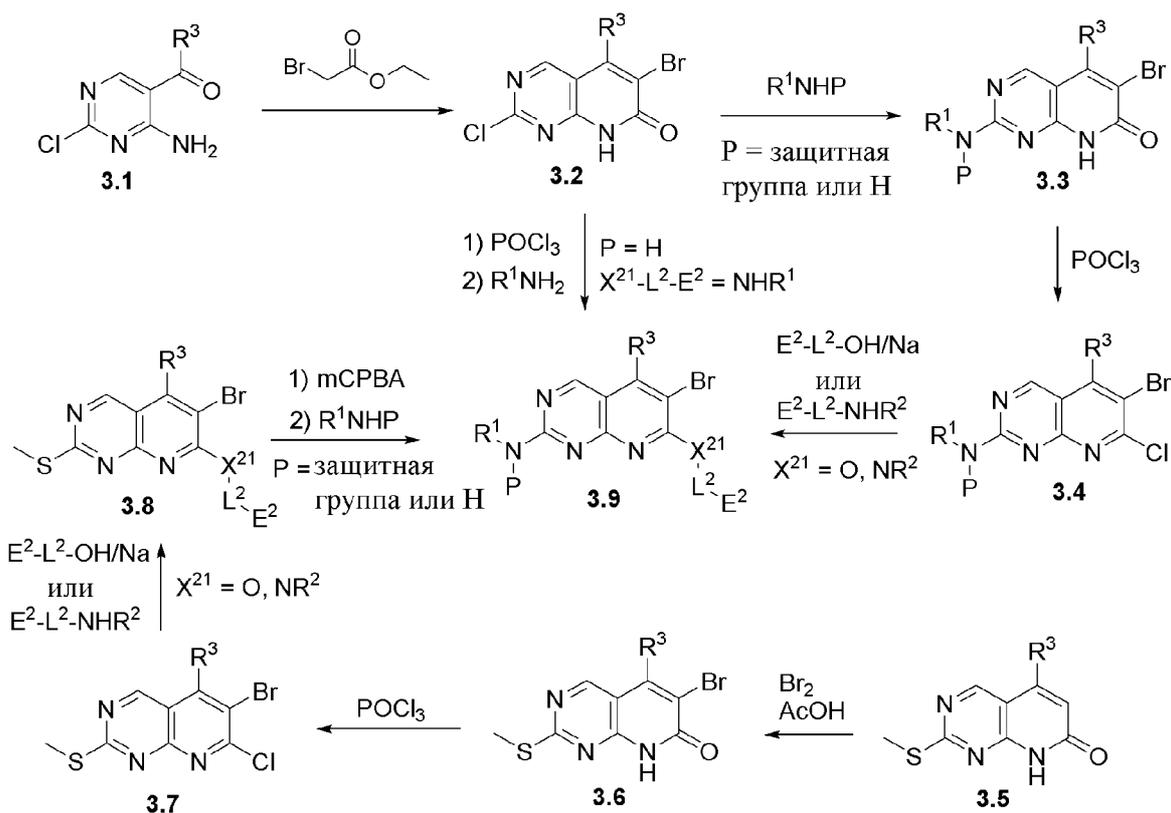
[261] На схеме 1 проиллюстрировано иллюстративное получение боронатов 1.4. Соединения 1.1 (коммерчески доступные, синтезированные, как описано в WO2013134298, или синтезированные специалистами в данной области техники) вступают в реакцию с бис(пинаколато)дибором посредством реакции борилирования, известной специалистам в данной области техники (палладий-опосредованной реакции, проводимой с применением палладиевых катализаторов, таких как Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, подходящего основания, такого как KOAc, в подходящем растворителе, таком как 1,4-диоксан, при повышенной температуре) с получением соединений 1.2, которые вводят в реакцию с сульфонилхлоридами 2.3 (см. схему 2), с получением соединений 1.4. В качестве альтернативы соединения 1.1 вступают в реакцию с сульфонилхлоридами 2.3 с получением сульфонамидов 1.3, которые превращают в боронаты 1.4 в условиях реакции борилирования, известных специалистам в данной области техники.

## Схема 2



[262] На схеме 2 проиллюстрировано иллюстративное получение сульфонилхлоридов **2.3**. Бромиды **2.1a** (кольцо A: замещенный арил, пяти- или шестичленный гетероарил, коммерчески доступные или синтезированные специалистами в данной области техники) превращают в тиоэфиры **2.2a** посредством реакции сочетания, катализируемой Pd (например, с применением Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, XantPhos, фенилметантиола в присутствии основания, такого как DIEA, в растворителе, таком как толуол, и при повышенной температуре). С помощью плавного окисления тиоэфиров **2.2a** (например, при сочетании NCS и разбавленной HCl, 1,3-дихлор-5,5-диметилгидантоина) получают соответствующие сульфонилхлориды **2.3** в соответствии с общими условиями реакции, описанными в *Synthesis*, 2006, 24, 4131-4134 и *Bioorg. Med. Chem.*, 2017, 25, 3447-3460. В качестве альтернативы сульфонилхлориды **2.3** могут быть получены из аминов **2.1b** (кольцо A: замещенный арил, пяти- или шестичленный гетероарил, коммерчески доступных или синтезированных специалистами в данной области техники) посредством диазотирования с последующим Cu-опосредованным хлорированием полученного в результате промежуточного соединения (в соответствии с общими условиями реакции, описанными в *Org. Proc. Res. Dev.*, 2009, 5, 875-879).

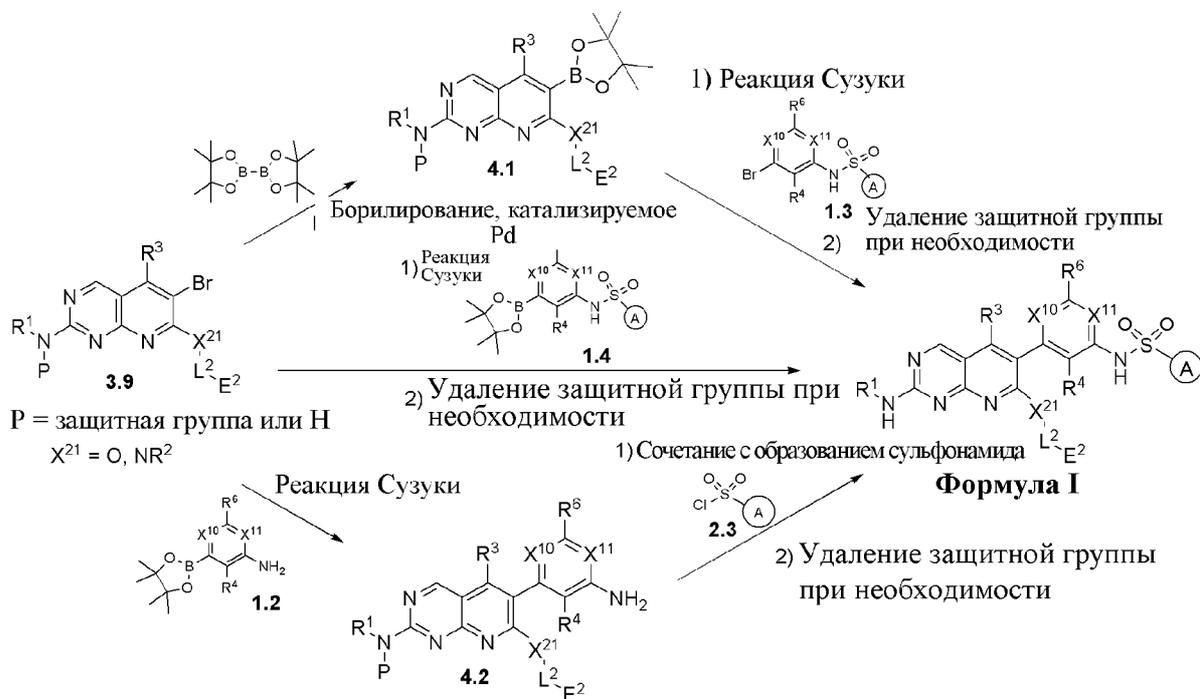
Схема 3



[263] На схеме 3 проиллюстрировано иллюстративное получение промежуточных соединений **3.9** ( $\text{X}^{21}=\text{O}$ ,  $\text{NR}^2$ ). Соединения **3.1** (коммерчески доступные или синтезированные специалистами в данной области техники) вступают в реакцию с этил-2-бромацетатом в присутствии основания, такого как пиперидин, с получением пиридопиримидинонов **3.2**. Соединения **3.2** вступают в реакцию с аминами  $\text{R}^1\text{NHP}$  ( $\text{P}$ =защитная группа или  $\text{H}$ ) в присутствии основания, такого как DIEA, в полярном апротонном растворителе, таком как  $\text{NMP}$ , при повышенной температуре с получением **3.3**. Соединения **3.3** вступают в реакцию с  $\text{POCl}_3$  с получением **3.4**, которые превращают в промежуточные соединения **3.9** ( $\text{X}^{21}=\text{O}$ ,  $\text{NR}^2$ ) посредством реакции либо с алкоксидами ( $\text{E}^2\text{-L}^2\text{-OH/Na}$ ), либо с аминами ( $\text{E}^2\text{-L}^2\text{-NHR}^2$ ). В другом варианте осуществления пиридопиримидиноны **3.2** вступают в реакцию с  $\text{POCl}_3$  с последующей реакцией замещения полученного в результате промежуточного соединения с аминами ( $\text{R}^1\text{NH}_2$ ) с получением промежуточных соединений **3.9** ( $\text{X}^{21}\text{-L}^2\text{-E}^2=\text{NHR}^1$ ). В качестве альтернативы промежуточные соединения **3.9** могут быть получены из соединений **3.5** в соответствии с общими условиями реакции, описанными в  $\text{WO2018153373}$ ,  $\text{CN105481858}$  и  $\text{CN105968108}$ . С помощью бромирования **3.5** бромом в  $\text{AcOH}$  получают бромиды **3.6**, которые превращают в хлориды **3.7** посредством обработки  $\text{POCl}_3$ . Затем промежуточные соединения **3.7** превращают в соединения **3.8** ( $\text{X}^{21}=\text{O}$ ,  $\text{NR}^2$ ) посредством реакции с алкоксидами ( $\text{E}^2\text{-L}^2\text{-OH/Na}$ ) или аминами ( $\text{E}^2\text{-L}^2\text{-NHR}^2$ ). Превращение соединений **3.8** в промежуточные соединения **3.9** проводят двухстадийным способом, включающим: (i) окисление тиоэфира

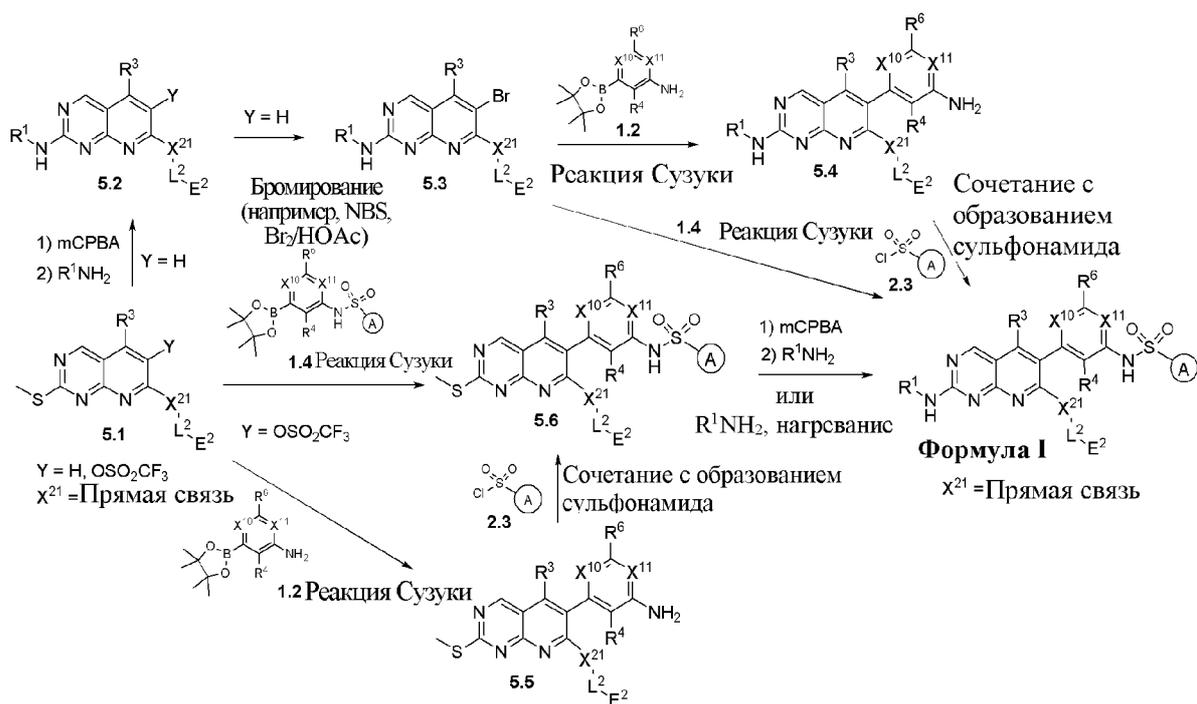
в присутствии окислителя, такого как *m*CPBA, в подходящем растворителе, таком как DCM, при к. т. с получением соответствующих сульфоксидов и (ii) конденсацию сульфоксидов с аминами  $R^1NHR$  ( $R$ =защитная группа или H).

**Схема 4**



[264] На схеме 4 проиллюстрировано иллюстративное получение соединений формулы I. С помощью конденсации промежуточных соединений 3.9 (полученных, как описано на схеме 3,  $X^{21}=O$ ,  $NR^2$ ) с боронатами 1.4 в присутствии Pd-катализатора, такого как  $Pd(PPh_3)_4$  или  $Pd(dppf)Cl_2$ , получают соединения формулы I. В качестве альтернативы 3.9 вступает в реакцию с бис(пинаколато)дибором в условиях реакции палладий-опосредованного борилирования с получением промежуточных соединений бороната 4.1. Боронаты 4.1 вступают в реакцию с бромидом 1.3 с получением соединений формулы I посредством реакции Сузуки, известной специалистам в данной области техники. В другом варианте осуществления 3.9 вступают в реакцию с боронатами 1.2 в условиях сочетания, катализируемого Pd (реакция Сузуки), с получением соединений 4.2. Анилины 4.2 вступают в реакцию с сульфонилхлоридами 2.3 в присутствии основания, такого как пиридин, с получением соединений формулы I. В случаях, когда соединения формулы I содержат защитную группу для азота P, такую как Boc или PMB, защитная группа может быть удалена в кислотных условиях (TFA или HCl в 1,4-диоксане) с получением соответствующих аминов (соединений формулы I).

Схема 5

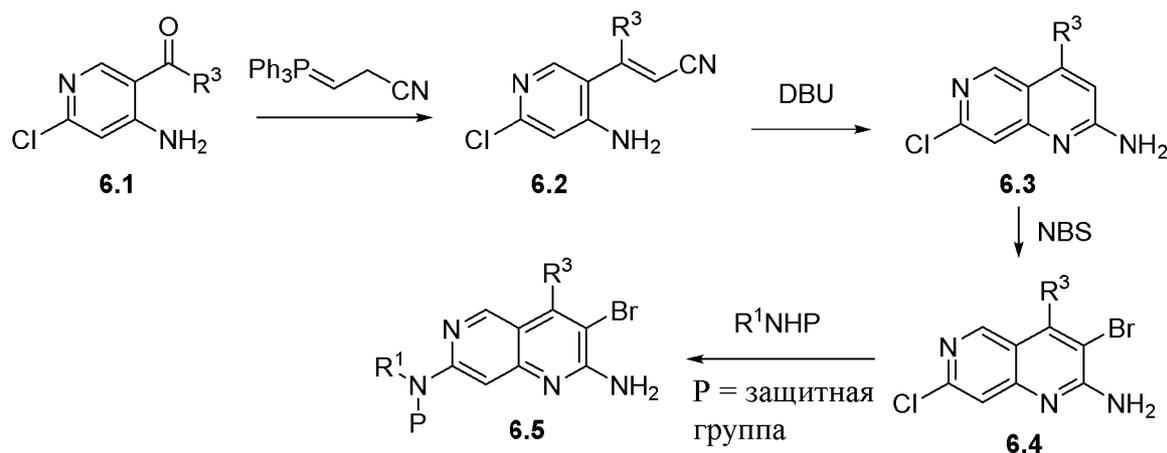


[265] На схеме 5 проиллюстрировано иллюстративное получение соединений формулы I. С помощью реакции Сузуки **5.1** ( $Y=OSO_2CF_3$ ,  $X^{21}$ =прямая связь, синтезировано, как описано в WO2013134243, WO2013029084 и *J. Med. Chem.*, 2015, 58, 4165-4179) с боронатами **1.2** в присутствии Pd-катализатора, такого как Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> или Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, получают анилины **5.5**. Подобным образом соединения **5.1** ( $Y=OSO_2CF_3$ ,  $X^{21}$ =прямая связь) вступают в реакцию с боронатами **1.4** в условиях сочетания, катализируемого Pd (реакция Сузуки), с получением соединений **5.6**. В качестве альтернативы **5.6** могут быть получены посредством реакции сочетания с образованием сульфонамида анилинов **5.5** с сульфонилхлоридами **2.3**. Превращение соединений **5.6** в соединения формулы I проводят двухстадийным способом, включающим: (i) окисление тиоэфира в присутствии окислителя, такого как mCPBA, в подходящем растворителе, таком как DCM, при к. т. с получением соответствующих сульфоксидов и (ii) конденсацию сульфоксидов с аминами R<sup>1</sup>NH<sub>2</sub>. В качестве альтернативы соединения формулы I могут быть получены посредством реакции прямого замещения **5.6** аминами R<sup>1</sup>NH<sub>2</sub> при повышенной температуре.

[266] В другом варианте осуществления с помощью окисления соединений **5.1** ( $Y=H$ ,  $X^{21}$ =прямая связь, коммерчески доступных или синтезированных, как описано в WO2013134243, WO2013029084 и *J. Med. Chem.*, 2015, 58, 4165-4179) с помощью mCPBA с последующей реакцией замещения полученного в результате промежуточного соединения аминами R<sup>1</sup>NH<sub>2</sub>, как правило, проводимой в апротонном растворителе при температурах, находящихся в диапазоне от к. т. до 150 °C, получают соединения **5.2**. С помощью бромирования **5.2** (например, с помощью NBS или Br<sub>2</sub>/HOAc) получают бромиды **5.3** ( $X^{21}$ =прямая связь) в соответствии с общими условиями реакции, описанными в

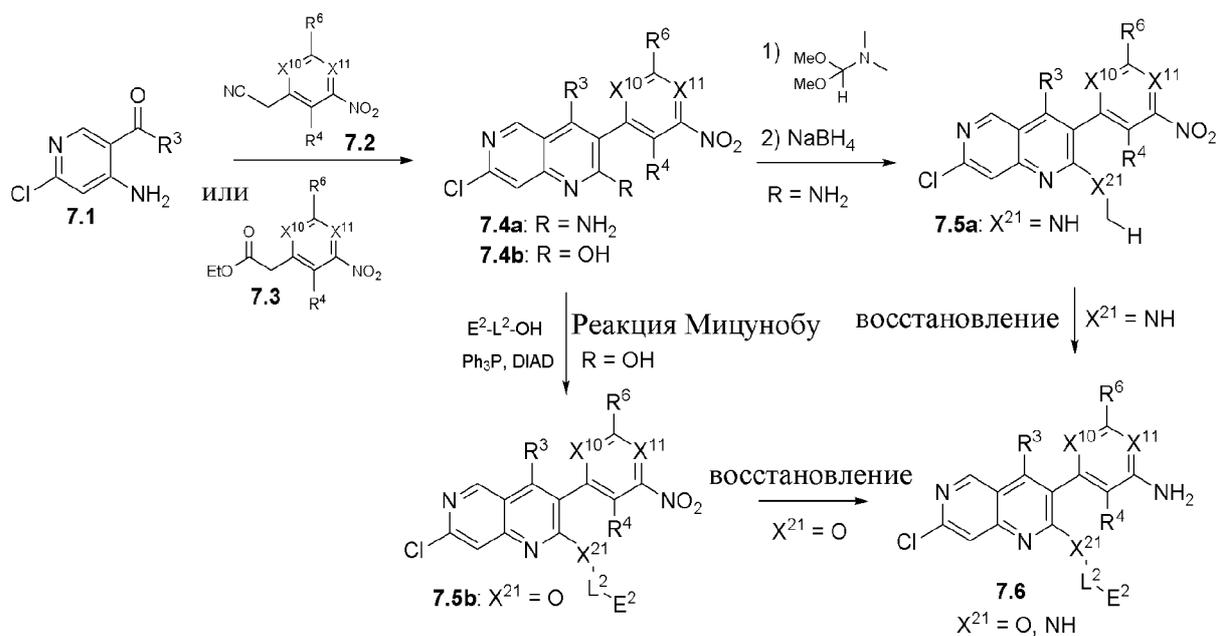
WO2013134243, WO2013029084 и J. Med. Chem., 2015, 58, 4165-4179. Посредством реакции сочетания, катализируемой Pd (реакция Сузуки), соединений 5.3 с боронатами 1.2 в присутствии Pd-катализатора, такого как Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> или Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, получают соединения 5.4, которые вводят в реакцию с сульфонилхлоридами 2.3, с получением соответствующих сульфонамидов (соединений формулы I). В качестве альтернативы соединения формулы I могут быть непосредственно получены из 5.3 с боронатами 1.4 посредством реакции Сузуки.

### Схема 6



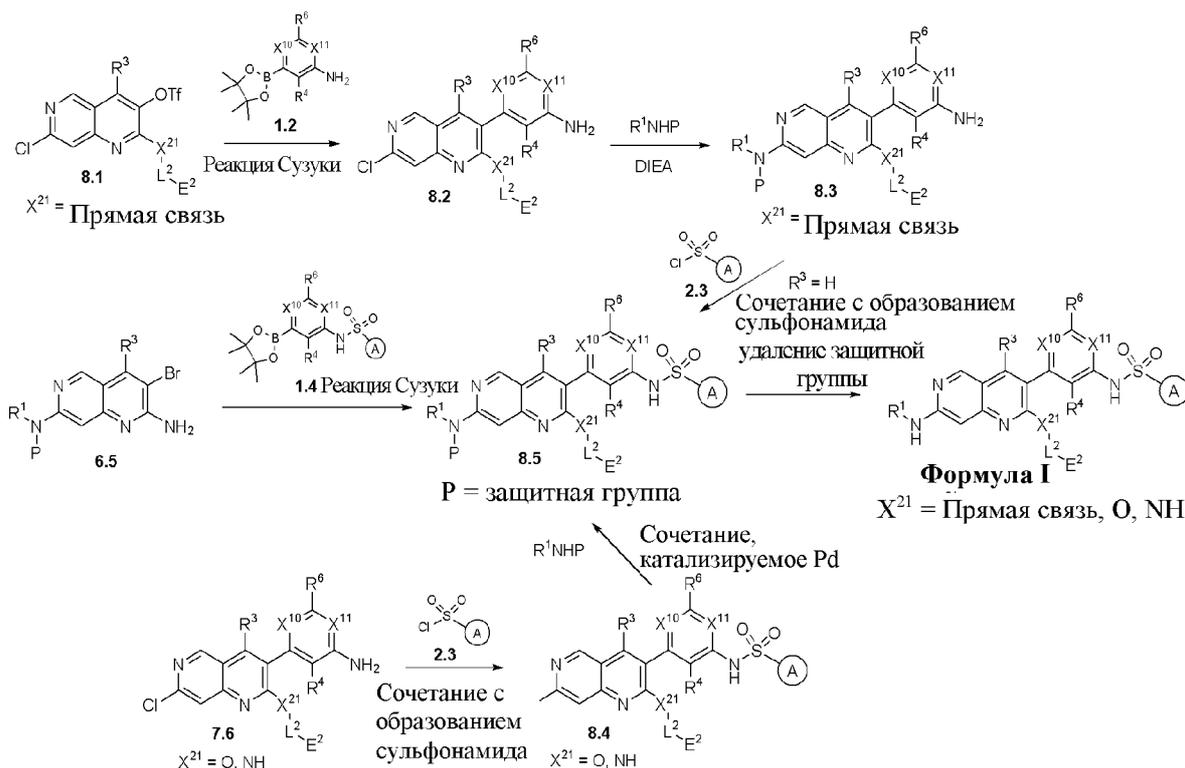
[267] На схеме 6 проиллюстрировано иллюстративное получение промежуточных соединений 6.5. Соединения 6.1 (коммерчески доступные или синтезированные специалистами в данной области техники) вступают в реакцию с 3-(трифенил-15-фосфанилиден)пропаннитрилом в условиях реакции Виттига, известных специалистам в данной области техники, с получением соединений 6.2. С помощью промотируемой DBU циклизации соединений 6.2 при повышенной температуре в условиях микроволнового излучения получают 1,6-нафтиридин-2-амины 6.3. С помощью бромирования 6.3 с помощью NBS получают промежуточные соединения 6.4, которые превращают в соединения 6.5 посредством реакции замещения аминами R<sup>1</sup>NHP при повышенной температуре.

Схема 7



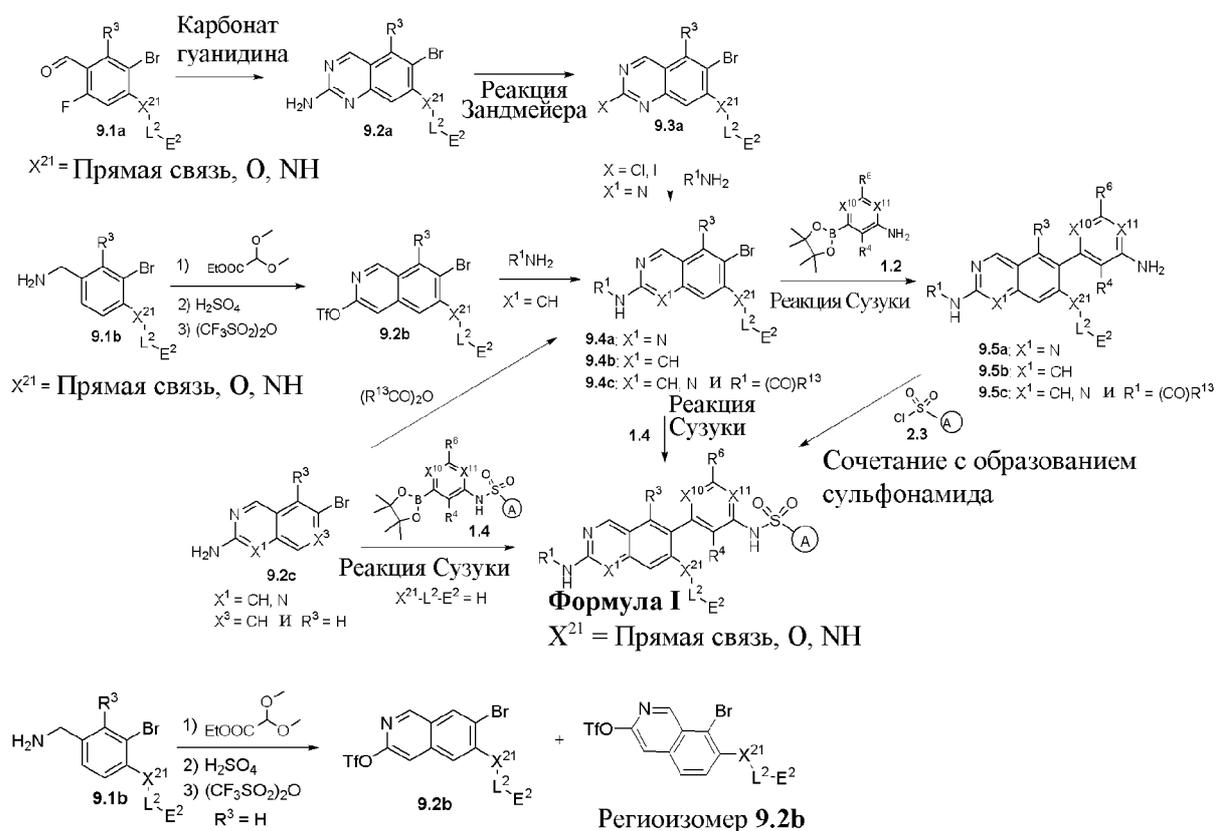
[268] На схеме 7 проиллюстрировано иллюстративное получение промежуточных соединений **7.6** ( $X^{21}=\text{O}$ , NH). Соединения **7.1** (коммерчески доступные или синтезированные специалистами в данной области техники) вступают в реакцию с фенилацетонитрилами **7.2** (коммерчески доступными или синтезированными специалистами в данной области техники) в присутствии подходящего основания, такого как алкоксид натрия, и в протонном растворителе, таком как 2-этоксиэтанол, при повышенной температуре с получением **7.4a** ( $R=\text{NH}_2$ ). Промежуточные соединения **7.4a** ( $R=\text{NH}_2$ ) вступают в реакцию с DMF-диметилацеталем с последующим восстановлением  $\text{NaBH}_4$  с получением **7.5a** ( $X^{21}=\text{NH}$ ) в соответствии с общими условиями реакции, описанными в *Synlett*, 2001, 5, 643-645. С помощью восстановления нитрозаместителя соединений **7.5a** в мягких восстановительных условиях, как, например, в присутствии металла цинка или железа, хлоридом аммония получают производные анилина **7.6**. В другом варианте осуществления соединения **7.1** вступают в реакцию со сложными эфирами **7.3** (коммерчески доступными или синтезированными специалистами в данной области техники) в присутствии основания, такого как пиперидин, в протонном растворителе, таком как EtOH, при повышенной температуре с получением **7.4b** ( $R=\text{OH}$ ). Промежуточные соединения **7.4b** вступают в реакцию со спиртами ( $\text{E}^2\text{-L}^2\text{-OH}$ ) в стандартных условиях реакции Мицунобу (проводимой, например, в присутствии  $\text{Ph}_3\text{P}$  и DIAD) с получением эфиров **7.5b** ( $X^{21}=\text{O}$ ), которые превращают в соединения **7.6** посредством восстановления функциональной нитрогруппы **7.5b** до соответствующих анилинов в присутствии цинка или железа хлоридом аммония.

## Схема 8



[269] На схеме 8 проиллюстрировано иллюстративное получение соединений формулы I. Анилины **8.3** получают в 2 стадии из трифлатов **8.1** ( $\text{X}^{21}$ =прямая связь) в соответствии с общими условиями реакции, описанными в WO2013134298 и WO2018229629. С помощью реакции Сузуки трифлатов **8.1** (синтезированных, как описано в *J. Med. Chem.*, 2015, 58, 4165-4179) с боронатами **1.2** получают **8.2**. Хлориды **8.2** вступают в реакцию с  $\text{R}^1\text{NHP}$  ( $\text{P}$ =защитная группа) в присутствии основания, такого как DIEA, при повышенной температуре с получением соединений **8.3**, которые превращают в сульфонамиды **8.5** посредством реакции с сульфонилхлоридами **2.3**. В другом варианте осуществления соединения **8.5** получают посредством реакции сочетания Сузуки бромидов **6.5** (см. получение промежуточных соединений **6.5**, описанное на схеме 6) с боронатами **1.4**. В качестве альтернативы анилины **7.6** ( $\text{X}^{21}$ =O, NH, см. получение промежуточных соединений **7.6**, описанных на схеме 7) вступают в реакцию с сульфонилхлоридами **2.3** с получением сульфонамидов **8.4**, которые превращают в соединения **8.5** посредством реакции с аминами  $\text{R}^1\text{NHP}$  ( $\text{P}$ =защитная группа) в присутствии палладиевого катализатора, такого как  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  или  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , и координационной группы металлов, такой как XantPhos или *трет*-бутил XPhos, в присутствии основания, такого как  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , в подходящем растворителе, таком как 1,4-диоксан, с получением промежуточных соединений **8.5**. С помощью удаления защитной группы **8.5** получают соединения формулы I. В случаях, когда соединения содержат защитную группу азота P, такую как Boc или PMB, защитную группу можно удалить в кислых условиях (TFA или HCl в 1,4-диоксане) с получением соответствующих аминов (соединения формулы I).

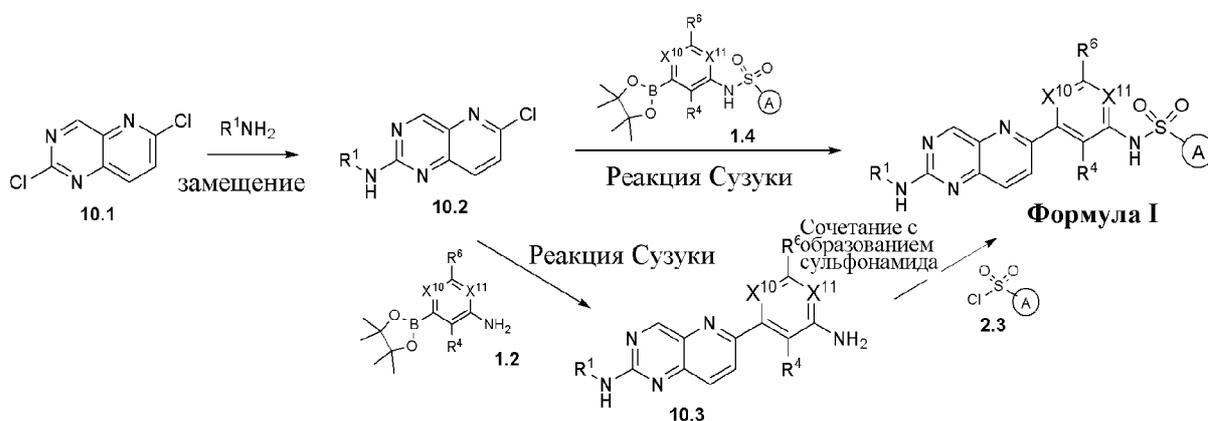
## Схема 9



[270] На схеме 9 проиллюстрировано иллюстративное получение соединений формулы I. Альдегиды **9.1a** (коммерчески доступные или синтезированные специалистами в данной области техники,  $\text{X}^{21}$ =прямая связь, O, NH) вступают в реакцию с карбонатом гуанидина в присутствии основания, такого как DIEA, в полярном растворителе, таком как NMP, при повышенной температуре с получением 6-бромхинолин-2-аминов **9.2a**. Соединения **9.2a** превращают в **9.3a** ( $\text{X}=\text{Cl, I}$ ) с применением условий реакции Зандмейера, известных специалистам в данной области техники (например,  $\text{X}=\text{I}$ : изоамилнитрит,  $\text{CuI}$  и  $\text{CH}_2\text{I}_2$ ). С помощью реакции  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  **9.3a** ( $\text{X}=\text{Cl}$  или  $\text{I}$ ) с аминами  $\text{R}^1\text{NH}_2$  при повышенной температуре получают **9.4a** ( $\text{X}^1=\text{N}$ , в соответствии с общими условиями реакции, описанными в WO2018046739, WO2006039718 US20090197862 и *J. Med. Chem.*, 2006, 49, 5671-5686). В другом варианте осуществления первичные амины **9.1b** (коммерчески доступные или синтезированные специалистами в данной области техники,  $\text{X}^{21}$ =прямая связь, O, NH) вступают в реакцию с этил-2,2-диметоксиацетатом в присутствии основания, такого как DIEA, при повышенной температуре с последующей опосредованной кислотой циклизацией и трифляцией с ангидридом трифторметилсульфоновой кислоты с получением трифлатов **9.2b**. Когда  $\text{R}^3$  представляет собой H, любые полученные в результате региоизомеры **9.2b** могут быть разделены подходящим способом, таким как очистка с помощью SFC, кристаллизация или хроматография. Трифлаты **9.2b** вступают в реакцию с аминами  $\text{R}^1\text{NH}_2$  посредством реакции  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  при повышенной температуре с

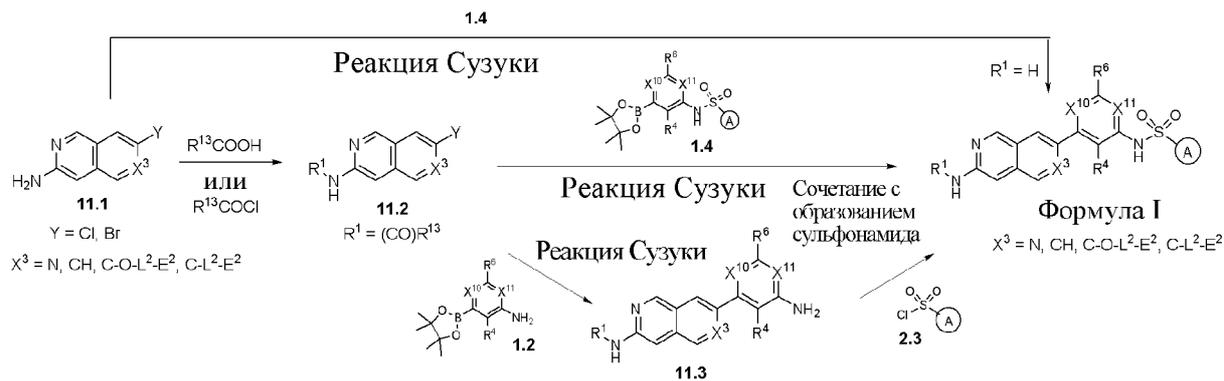
получением **9.4b** ( $X^1=CH$ ) в соответствии с общими условиями реакции, описанными в *ACS Med. Chem. Lett*, 2015, 6, 31-36. Коммерчески доступный **9.2c** ( $X^1=N$ ,  $X^3=CH$  и  $R^3=H$ : 6-бромхиназолин-2-амин и  $X^1=CH$ ,  $X^3=CH$  и  $R^3=H$ : 7-бромизохинолин-3-амин) вступает в реакцию с кислотным ангидридом ( $(R^{13}(CO))_2O$ ) при повышенной температуре с получением ацетамидов **9.4c** ( $X^1=N$  или  $CH$ ;  $R^1=(CO)R^{13}$ ). С помощью катализируемого палладием сочетания **9.4a**, **9.4b** и **9.4c** с боронатами **1.2** в условиях реакции Сузуки получают промежуточные соединения **9.5a**, **9.5b** и **9.5c** соответственно. С помощью сочетания аминов **9.5a**, **9.5b** и **9.5c** с сульфонилхлоридами **2.3** в условиях реакции, известных специалистам в данной области техники, получают соединения формулы **I**. В качестве альтернативы соединения формулы **I** могут быть получены из **9.2c**, **9.4a**, **9.4b** и **9.4c** с боронатами **1.4** с помощью катализируемой палладием реакции сочетания (реакции Сузуки).

### Схема 10



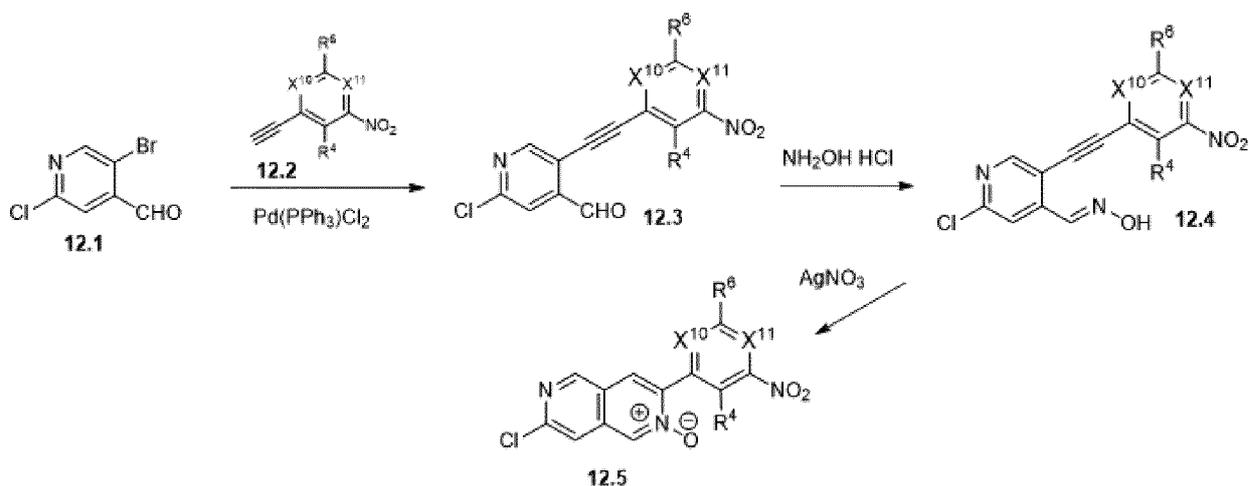
[271] Соединения формулы **I** могут быть получены, как описано на схеме 10. Коммерчески доступный 2,6-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидин (**10.1**) вступает в реакцию с аминами  $R^1NH_2$  (коммерчески доступными или синтезированными специалистами в данной области техники) в присутствии основания, такого как DIEA, с получением промежуточных соединений **10.2**. С помощью катализируемой палладием реакции сочетания (реакция Сузуки) хлоридов **10.2** с боронатами **1.2** получают анилины **10.3**. Анилины **10.3** вступают в реакцию с сульфонилхлоридами **2.3** с получением соединений формулы **I**. В качестве альтернативы соединения формулы **I** могут быть непосредственно получены из хлоридов **10.2** с боронатами **1.4** в условиях реакции Сузуки.

## Схема 11



[272] Соединения формулы I могут быть получены, как описано на схеме 11. Амины **11.1** (коммерчески доступные или синтезированные специалистами в данной области техники) вступают в реакцию с боронатами **1.4** в условиях палладий-опосредованного сочетания Сузуки с получением соединений формулы I ( $R^1=H$ ). В другом варианте осуществления амины **11.1** вступают в реакцию с карбоновыми кислотами  $R^{13}COOH$  в условиях сочетания амида (например, NATU и DMAP в присутствии DIEA) или ацилхлоридов  $R^{13}COCl$  в присутствии основания, такого как пиридин, с получением **11.2**. Промежуточные соединения **11.2** вступают в реакцию с боронатами **1.2** в условиях реакции Сузуки с получением соединений **11.3**, которые превращают в соединения формулы I посредством реакции с сульфонилхлоридами **2.3**. В качестве альтернативы соединения формулы I могут быть непосредственно получены из **11.2** с боронатами **1.4** в условиях реакции Сузуки.

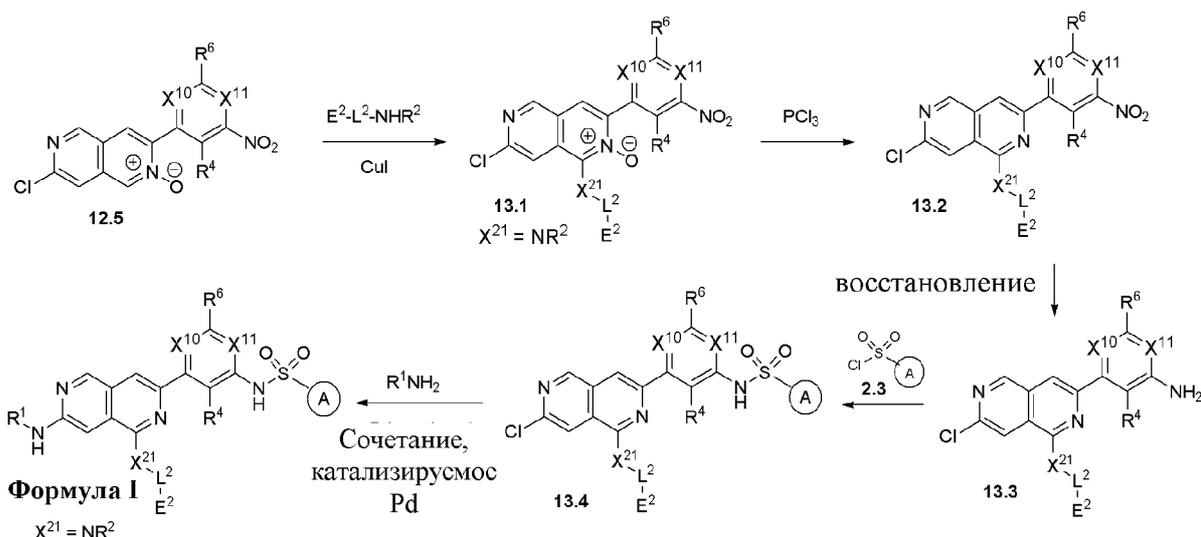
## Схема 12



[273] Промежуточные соединения формулы **12.5** могут быть получены, как описано на схеме 12. Коммерчески доступный 5-бром-2-хлоризоникотинальдегид (**12.1**) вступает в реакцию с 3-нитрофенилацетиленами **12.2** (коммерчески доступными или синтезированными специалистами в данной области техники) в условиях катализируемой Pd/Cu реакции кросс-сочетания Соногаширы (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ , в присутствии Cu (I) катализатора, такого как  $CuCl$

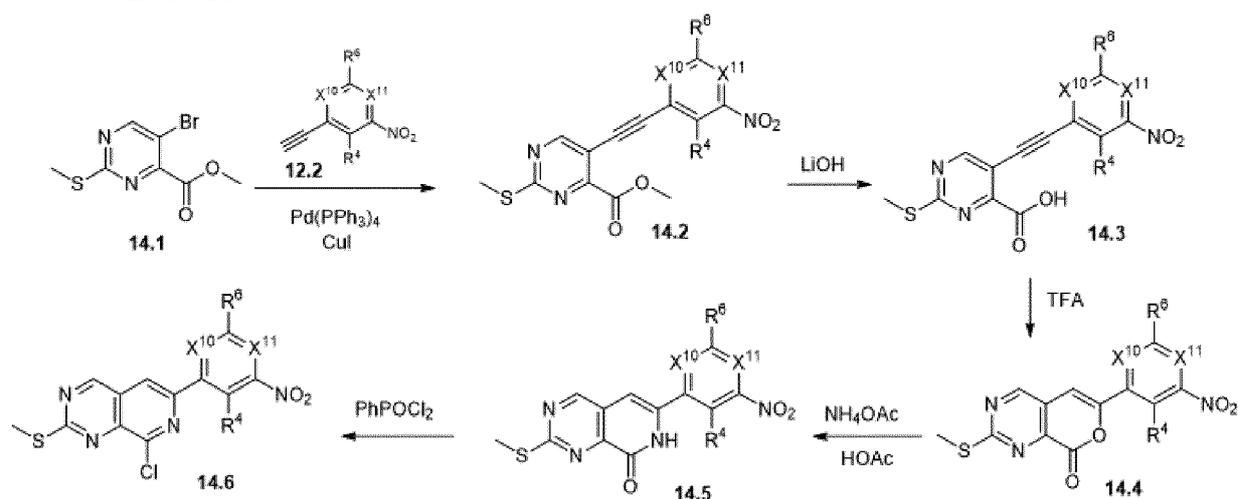
или CuI, в присутствии основания, такого как триэтиламин, в подходящем растворителе, таком как DMF/THF, при значениях температуры, находящихся в диапазоне от к. т. до 120°C) с получением ацетиленов **12.3**. Промежуточные соединения **12.3** вступают в реакцию с гидрохлоридом гидроксилamina в присутствии подходящего основания, такого как NaOAc, с получением оксимов **12.4**. N-оксиды **12.5** получают с помощью электрофильной катализируемой металлом циклизации **12.4** с AgNO<sub>3</sub> в соответствии с процедурой синтеза, описанной в US20190270742.

### Схема 13



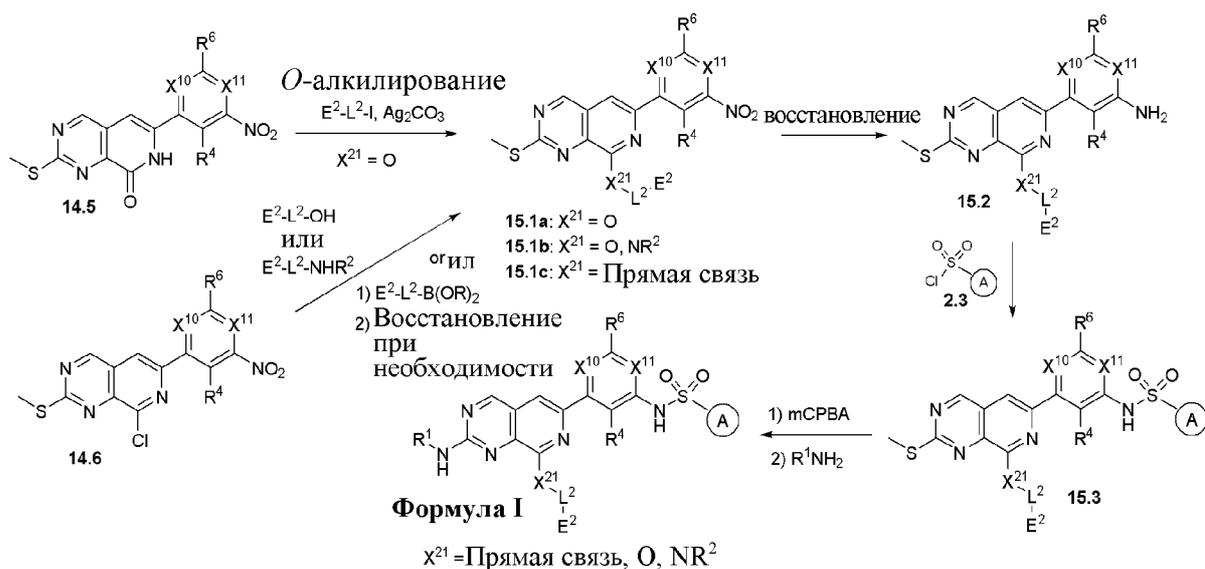
[274] Соединения формулы I могут быть получены, как описано на схеме 13. Соединение, полученное вследствие катализируемого медью прямого аминирования N-оксидов **12.5** (см. получение **12.5**, проиллюстрированное на схеме 12), вступает в реакцию с аминами E<sup>2</sup>-L<sup>2</sup>-NHR<sup>2</sup> в присутствии катализатора, такого как CuI, в апротонном растворителе, таком как толуол, при повышенной температуре (в соответствии с общими условиями реакции, описанными в *J. Org. Chem.*, 2017, 82, 8933-8942) с получением **13.1** (X<sup>21</sup>=NR<sup>2</sup>). Превращение N-оксидов **13.1** в соединения **13.2** проводят в присутствии PCl<sub>3</sub> в соответствии с процедурой синтеза, описанной в US20190270742. С помощью восстановления нитросоединения **13.2** в условиях мягкого восстановления (реакция, проводимая в присутствии металла, такого как цинк или железо, с хлоридом аммония) получают анилины **13.3**, которые превращают в соответствующие сульфонамиды **13.4** посредством реакции с сульфонилхлоридами **2.3**. Наконец, с помощью катализируемой Pd реакции сочетания, известной специалистам в данной области техники (реакция Бухвальда), **13.4** с R<sup>1</sup>NH<sub>2</sub> получают соединения формулы I.

## Схема 14



[275] Промежуточные соединения формулы **14.6** могут быть получены, как описано на схеме 14. Коммерчески доступный метил-5-бром-2-(метилтио)пиримидин-4-карбоксилат (**14.1**) вступает в реакцию с 3-нитрофенилацетиленами **12.2** (коммерчески доступными или синтезированными специалистами в данной области техники) в условиях, катализируемых Pd/Cu, известных специалистам в данной области техники (реакция Соногаширы), с получением **14.2**. С помощью гидролиза сложных эфиров **14.2** с помощью LiOH (водн.) получают соответствующие кислоты **14.3**. С помощью активированной кислотой внутримолекулярной циклизации кислот **14.3** получают **14.4** в соответствии с общими условиями реакции, описанными в *Org. Lett.*, 2006, 8, 5517-5520. Промежуточные соединения **14.4** превращают в **14.5** в условиях присутствия NH<sub>4</sub>OAc в ледяной уксусной кислоте при повышенной температуре. Соединения **14.5** вступают в реакцию с PhPOCl<sub>2</sub> с получением промежуточных соединений **14.6** в соответствии с общими условиями реакции, описанными в WO2018113584.

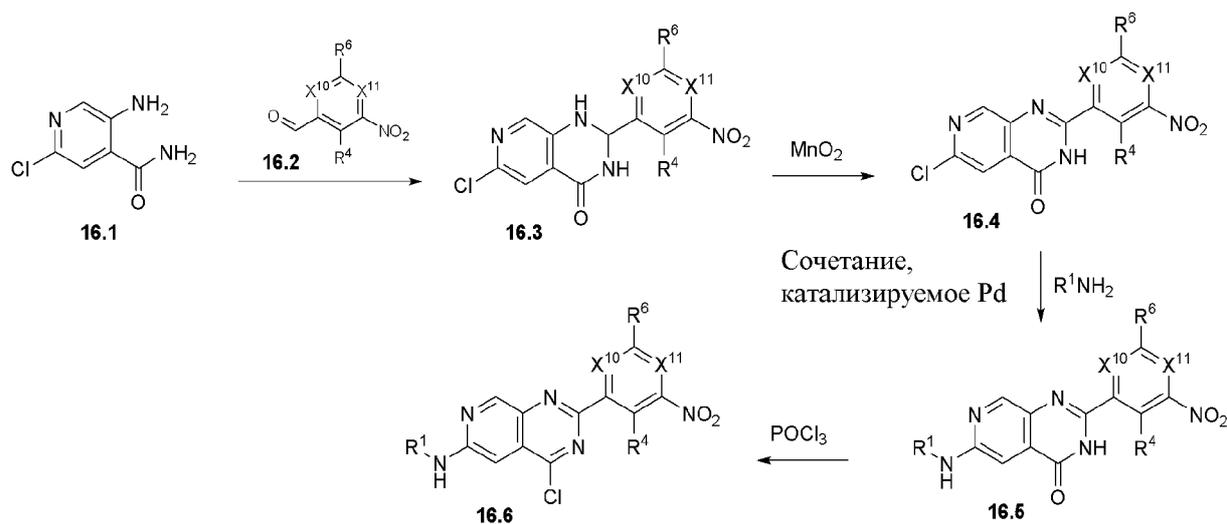
## Схема 15



[276] Соединения формулы **I** могут быть получены, как описано на схеме 15. С

помощью *O*-алкилирования **14.5** (см. получение **14.5**, проиллюстрированное на схеме 14) с помощью алкилирующих реагентов  $E^2L^2-I$  в присутствии  $Ag_2CO_3$  получают **15.1a** ( $X^{21}=O$ ) в соответствии с общими условиями реакции, описанными в WO2018113584. В качестве альтернативы хлориды **14.6** вступают в реакцию со спиртами ( $E^2-L^2-OH$ ) или аминами ( $E^2-L^2-NHR^2$ ) посредством реакции замещения в присутствии основания, такого как DIEA, в полярных апротонных растворителях, таких как NMP, при повышенной температуре с получением **15.1b** ( $X^{21}=O$ ,  $NR^2$ ) в соответствии с общими условиями реакции, описанными в WO2014037750. В качестве альтернативы хлориды **14.6** (полученные на схеме 14) вступают в реакцию с бороновыми кислотами или боронатами  $E^2-L^2-B(OR)_2$  (коммерчески доступными или синтезированными специалистами в данной области техники) в условиях сочетания, катализируемого Pd (реакция Сузуки), с получением **15.1c** ( $X^{21}$ =прямая связь). С помощью восстановления нитросоединения **15.1a**, **15.1b** и **15.1c** посредством гидрирования, катализируемого палладием, или в условиях мягкого восстановления (цинк или металлическое железо с хлоридом аммония) получают анилины **15.2**. В случае, когда **15.1c** содержит двойные или тройные связи в  $L^2-E^2$ , такие фрагменты наряду с нитрогруппой могут быть полностью восстановлены в условиях гидрирования, катализируемого палладием, с получением **15.2**. Анилины **15.2** вступают в реакцию с сульфонилхлоридами **2.3** с получением сульфонамидов **15.3** в условиях сочетания с образованием сульфонамида, известных специалистам в данной области техники. Наконец, соединения формулы **I** могут быть получены путем окисления **15.3** с помощью mCPBA с последующей реакцией  $S_NAr$  полученного в результате промежуточного соединения с аминами  $R^1NH_2$ .

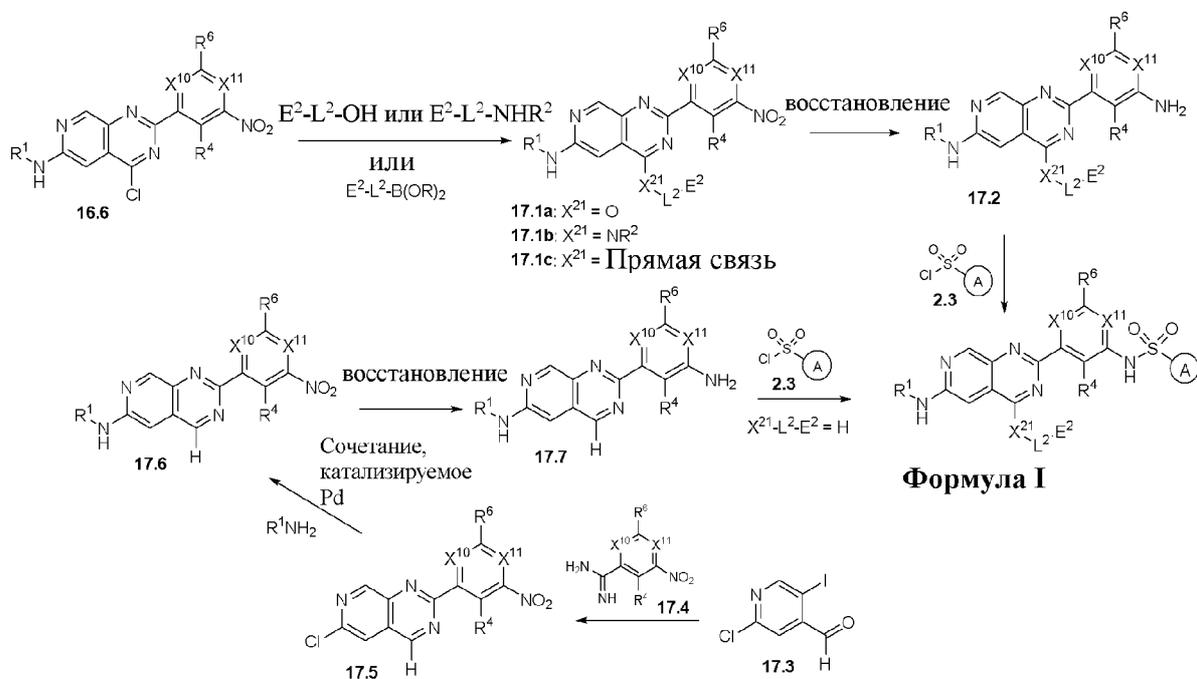
Схема 16



[277] Промежуточные соединения формулы **16.6** могут быть получены, как описано на схеме 16. Коммерчески доступный 5-амино-2-хлоризоникотинамид (**16.1**) вступает в реакцию с 3-нитроальдегидами **16.2** (коммерчески доступными или синтезированными специалистами в данной области техники) с получением **16.3**. С помощью окисления **16.3** окислителем, таким как  $MnO_2$ , получают **16.4** в соответствии с общими условиями реакции,

описанными в WO2018113584. Промежуточные соединения **16.4** вступают в реакцию с аминами  $R^1NH_2$  в условиях реакции сочетания, катализируемой палладием, известной специалистам в данной области (реакция Бухвальда), с получением **16.5**, которое могут вводить в реакцию с  $POCl_3$  с получением промежуточных соединений, представляющих собой хлориды **16.6**.

### Схема 17



[278] Соединения формулы I могут быть получены, как описано на схеме 17. Хлориды **16.6** (полученные, как описано на схеме 16) вступают в реакцию со спиртами ( $E^2-L^2-OH$ ) или аминами ( $E^2-L^2-NHR^2$ ) путем реакции замещения с получением **17.1a** ( $X^{21}=O$ ) или **17.1b** ( $X^{21}=NR^2$ ). В качестве альтернативы **17.1c** ( $X^{21}$ =прямая связь) может быть получено из **16.6** посредством реакции сочетания, катализируемой Pd (реакции Сузуки), либо с бороновыми кислотами, либо с боронатами ( $E^2-L^2-B(OR)_2$ ). С помощью восстановления нитросоединения **17.1a**, **17.1b** и **17.1c** посредством гидрирования, катализируемого палладием, или в условиях мягкого восстановления (цинк или металлическое железо с хлоридом аммония) получают анилины **17.2**. В случае, когда **17.1c** содержит двойные или тройные связи в  $L^2-E^2$ , такие фрагменты наряду с нитрогруппой могут быть полностью восстановлены в условиях гидрирования, катализируемого палладием, с получением **17.2**. Наконец, анилины **17.2** вступают в реакцию с сульфонилхлоридами **2.3** в условиях реакции сочетания с образованием сульфонамида с получением соединения формулы I. В другом варианте осуществления с помощью свободной от лиганда, катализируемой медью реакции Ульмана коммерчески доступного 2-хлор-5-йодизоникотинальдегида (**17.3**) с различными бензимидамидами **17.4** (коммерчески доступными или синтезированными специалистами в данной области техники) получают **17.5** ( $X^{21}-L^2-E^2=H$ ) в соответствии с общими условиями реакции,

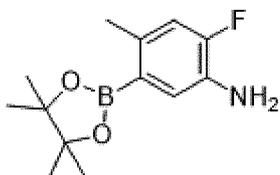
описанными в *Tetrahedron Lett.*, 2010, 51, 785-760. Пиридопиримидины **17.5** вступают в реакцию с аминами  $R^1NH_2$  посредством реакции сочетания, катализируемой палладием, известной специалистам в данной области (реакция Бухвальда), с получением **17.6**. С помощью восстановления нитросоединения **17.6** посредством гидрирования, катализируемого палладием, или в условиях мягкого восстановления (цинк или металлическое железо с хлоридом аммония) получают анилины **17.7**. С помощью реакции сочетания с образованием сульфонамида анилинов **17.7** с сульфонилхлоридами **2.3** получают соединения формулы **I**.

#### Получение промежуточных соединений и конечных соединений.

[279] С применением процедур и способов синтеза, описанных в данном документе, и способов, известных специалистам в данной области техники, были получены следующие соединения.

#### Общий способ А. Борилирование

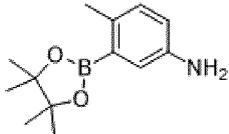
Пример А1: 2-фтор-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин

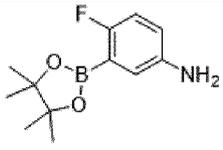
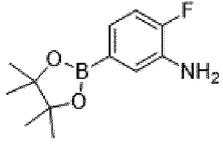
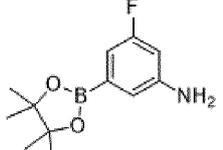
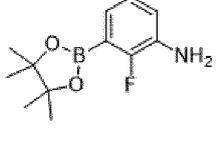
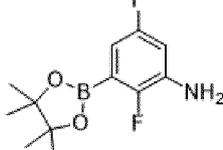
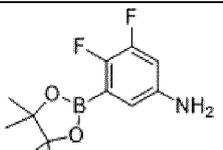
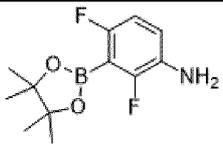
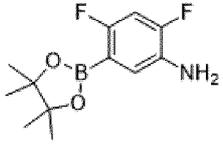
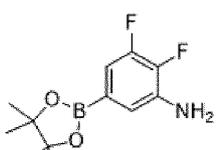


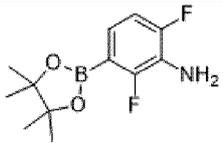
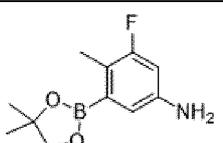
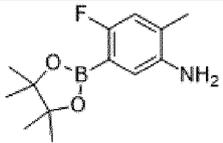
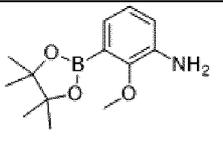
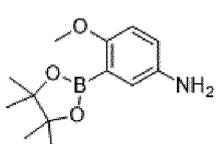
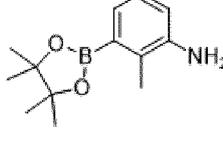
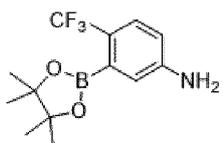
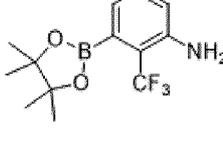
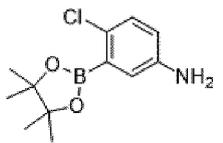
[280] Смесь ацетата калия (14,4 г, 147 ммоль), 5-бром-2-фтор-4-метиланилина (10,0 г, 49 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (17,4 г, 69 ммоль) в 1,4-диоксане (150 мл) дегазировали с помощью  $Ag$  в течение 10 мин. Добавляли  $PdCl_2(dppf)$  (1,79 г, 2,5 ммоль) и реакционную смесь нагревали при  $110^\circ C$  в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали через слой целита. Фильтрат удаляли при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 50%  $EtOAc$ /гексаны и 1%  $EtOAc/DCM$ ) с получением 2-фтор-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (6,2 г, выход 50%) в виде бежевого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  7,12 (d,  $J=10,4$  Гц, 1H), 6,78 (d,  $J=12,8$  Гц, 1H), 4,86 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,26 (s, 12H); MS (ESI) масса/заряд: 252,2 ( $M+H^+$ ).

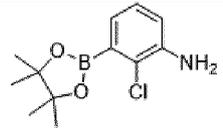
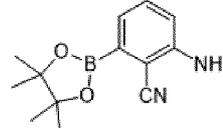
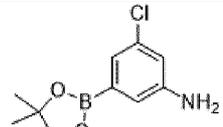
[281] С применением вышеприведенного общего способа А получали следующие промежуточные соединения из таблицы А.

Таблица А.

№ прим.	Продукт	Выход (%)	$^1H$ ЯМР (400 или 500 МГц, $DMSO-d_6$ ): $\delta$	MS (масса/заряд: $M+H^+$ )
A2		96	Данные отсутствуют	234,2

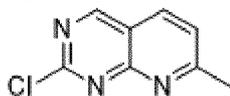
A3		61	6,85 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 4,90 (brs, 2H), 1,27 (s, 12H).	238,1
A4		62	7,13 (d, J=9,8 Гц, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,82 (t, J=6,3 Гц, 1H), 5,09 (s, 2H), 1,24 (s, 12H).	238,1
A5		88	6,77 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,42 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 1,27 (s, 12H).	238,2
A6		78	6,86 (m, 2H), 6,76 (d, J=6,8 Гц, 1H), 5,02 (s, 2H), 1,28 (s, 12H).	238,2
A7		Неочищенное вещество	Данные отсутствуют	256,2
A8		36	6,59 (m, 2H), 5,20 (brs, 2H), 1,28 (s, 12H).	256,1
A9		33	Данные отсутствуют	256,2
A10		93	7,09 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 1,28 (s, 12H).	256,2
A11		Неочищенное вещество	7,13 (d, J=9,8 Гц, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 1,24 (s, 12H).	238,1

A12		61	6,88 (t, J=8,8 Гц, 1H), 6,77 (m, 1H), 5,10 (brs, 2H), 1,28 (s, 12H).	256,0
A13		65	6,74 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,37 (dd, J=2,4 и 12,4 Гц, 1H), 5,10 (brs, 2H), 2,18 (d, J=2,0 Гц, 3H), 1,28 (s, 12H).	252,1
A14		40	6,88 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,71 (m, 1H), 4,7 (brs, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,26 (s, 12H).	252,3
A15		81	6,80 (d, J=4,6 Гц, 2H), 6,75 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 1,29 (s, 12H).	250,2
A16		38	6,84 (d, J=2,8 Гц, 1H), 6,66 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,61 (m, 1H), 4,6 (brs, 2H), 3,59 (s, 3H), 1,25 (s, 12H).	250,1
A17		76	6,86 (m, 2H), 6,71 (m, 1H), 4,7 (brs, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,28 (s, 12H).	234,2
A18		60	7,31 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,83 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,64 (dd, J=1,6 и 8,4 Гц, 1H), 5,80 (brs, 2H), 1,28 (s, 12H).	288,1
A19		62	7,22 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,84 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,57 (d, J=6,8 Гц, 1H), 5,50 (brs, 2H), 1,27 (s, 12H).	287,8
A20		46	6,99 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,87 (d, J=2,8 Гц, 1H), 6,60 (dd, J=3,2 и 8,8 Гц, 1H), 5,20 (brs, 2H), 1,28 (s, 12H).	254,0

A21		43	6,99 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,86 (d, J=6,4 Гц, 1H), 6,77 (d, J=6,8 Гц, 1H), 5,25 (brs, 2H), 1,28 (s, 12H).	254,1
A22		78	7,29 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 5,93 (s, 2H), 1,30 (s, 12H).	245,2
A23		42	6,85 (d, J=1,2 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,67 (m, 1H), 5,41 (brs, 2H), 1,27 (s, 12H)	Данные отсутствуют

### Общий способ В. Конденсация

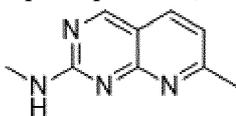
Пример **B1**: 7-метил-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидин



[282] Раствор 4-амино-2-(метилтио)пиримидин-5-карбальдегида (3,0 г, 18 ммоль) в ацетоне (50 мл) обрабатывали с помощью  $K_2CO_3$  (3,1 г, 22 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 65°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали, пока она оставалась горячей, фильтрат охлаждали до к. т. и растворитель выпаривали. Остаток перекристаллизовывали из воды. Твердые вещества фильтровали и ополаскивали с помощью гексанов (20 мл) с получением 7-метил-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидина (3,1 г, выход 93%) в виде желтого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,40 (s, 1H), 8,42 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,55 (d, J=8,2 Гц, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).

### Общий способ С. Замещение

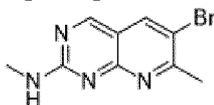
Пример **B2**: N,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-2-амин



[283] Раствор 7-метил-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидина (**B1**, 1,00 г, 0,52 ммоль) в N-метиламине (33% в этаноле, 8 мл) нагревали в запаянной пробирке при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением N,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-2-амина (0,62 г, выход 68%) в виде оранжевого твердого вещества. Материал использовали без дополнительной очистки для следующей реакции. MS (ESI) масса/заряд: 175,2 (M+H<sup>+</sup>).

### Общий способ D. Галогенирование (Br или I)

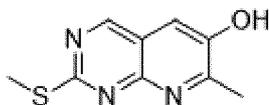
Пример **B3**: 6-бром-N,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-2-амин



[284] Раствор N,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-2-амин (**B2**, 0,62 г, 0,36 ммоль) в DCM (7,5 мл) добавляли частями NBS (0,67 г, 0,38 ммоль) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 15 мин. Твердые вещества фильтровали и ополаскивали с помощью холодного DCM (15 мл) с получением 6-бром-N,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-2-амин (0,48 г, выход 53%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,07 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 2,90 (d, J=4,7 Гц, 3H), 2,68 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд: 253,0 (M+H<sup>+</sup>) и 255,0.

#### Общий способ Е. Конденсация

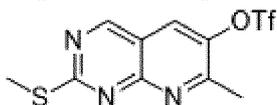
Пример **B4**: 7-метил-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ол



[285] Суспензию 4-амино-2-(метилтио)пиримидин-5-карбальдегида (45 г, 266 ммоль) в воде (600 мл) обрабатывали с помощью NaOH (21 г, 530 ммоль). Добавляли 1-гидроксипропан-2-он (23 г, 319 ммоль) и затем реакционную смесь нагревали до 55°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям конц. HCl до pH ~3-4 при тех же условиях. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин., затем твердые вещества фильтровали с получением 7-метил-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ола (51 г, выход 93%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,8 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,56 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд: 208,2 (M+H<sup>+</sup>).

#### Общий способ F. Активация

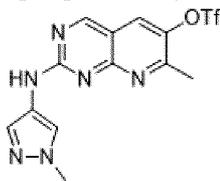
Пример **B5**: 7-метил-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидин-6-илтрифторметансульфонат



[286] Суспензию 7-метил-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ола (**B4**, 20 г, 97 ммоль) и DIEA (37 г, 290 ммоль) в DCM (500 мл) перемешивали при 0°C. Медленно добавляли раствор 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамида (34 г, 97 ммоль) в DCM (130 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до к. т. на протяжении 3 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO<sub>3</sub> (водн., 500 мл) и затем раствор фильтровали через слой целита. Фильтрат экстрагировали с помощью DCM (3×100 мл) и объединенные органические слои промывали водой (2×20 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество суспендировали в гексанах и твердые вещества фильтровали с получением 7-метил-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидин-6-илтрифторметансульфоната (23 г, выход 70%) в виде желто-коричневого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,55 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,65 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд: 340,0 (M+H<sup>+</sup>).

**Общий способ G. Окисление и замещение**

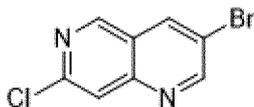
Пример **B6**: 7-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-6-илтрифторметансульфонат



[287] Раствор 7-метил-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидин-6-илтрифторметансульфоната (**B5**, 1,0 г, 2,9 ммоль) в THF (50 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли порциями mCPBA (0,51 г, 2,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в тех же условиях в течение 1 ч. Добавляли 1-метил-1H-пиразол-4-амин (0,29 г, 2,9 ммоль) и DIEA (1,0 мл, 5,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали с помощью насыщ. NaHCO<sub>3</sub> (2×50 мл), солевого раствора (2×50 мл), затем высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением 7-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-6-илтрифторметансульфоната (0,81 г, выход 71%) в виде коричневого твердого вещества. ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,3 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,67 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд: 389,0 (M+H<sup>+</sup>).

**Общий способ H. Конденсация с трис(((трифторметил)сульфонил)окси)иттербием в качестве катализатора**

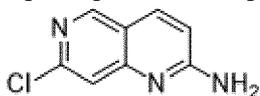
Пример **B7**: 3-бром-7-хлор-1,6-нафтиридин



[288] Смесь 4-амино-6-хлорникотинальдегида (2,2 г, 14 ммоль) и 2-бром-1,1-диметоксиэтана (3,3 мл, 28 ммоль) в DCE (50 мл) обрабатывали с помощью трис(((трифторметил)сульфонил)окси)иттербия (0,55 г, 0,89 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 100% EtOAc/гексаны) с получением 3-бром-7-хлор-1,6-нафтиридина (2,7 г, выход 79%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд: 243,0 (M+H<sup>+</sup>) и 245,0.

**Общий способ I. Реакция Виттига и циклизация**

Пример **B8**: 7-хлор-1,6-нафтиридин-2-амин

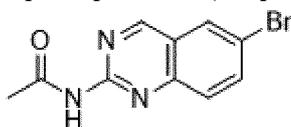


[289] Раствор 4-амино-6-хлорникотинальдегида (0,5 г, 3,2 ммоль) и (трифенилфосфоранилиден)ацетонитрила (0,97 г, 3,2 ммоль) в THF (5 мл)

перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и твердый остаток суспендировали в EtOAc (5 мл). Твердые вещества фильтровали с получением (E)-3-(4-амино-6-хлорпиридин-3-ил)акрилонитрила (0,51 г, выход 89%). Смесь (E)-3-(4-амино-6-хлорпиридин-3-ил)акрилонитрила (0,51 г, 2,9 ммоль) и DBU (0,85 мл, 5,7 ммоль) нагревали до 170°C в течение 5 ч. в микроволновой печи. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и гасили с помощью насыщ. NaHCO<sub>3</sub> (водн., 10 мл). Раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 7-хлор-1,6-нафтиридин-2-амина (0,24 г, выход 47%). MS (ESI) масса/заряд: 180,0 (M+H<sup>+</sup>).

#### Общий способ J. Сочетание с образованием амида

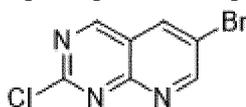
Пример **B9**: N-(6-бромхиназолин-2-ил)ацетамид



[290] Раствор 6-бромхиназолин-2-амина (0,20 г, 0,89 ммоль) в уксусном ангидриде (5 мл) нагревали до 140°C в течение 45 мин. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и твердые вещества фильтровали, промывали с помощью воды и высушивали под вакуумом в течение ночи с получением N-(6-бромхиназолин-2-ил)ацетамида (0,09 г, выход 38%). MS (ESI) масса/заряд: 266,0 (M+H<sup>+</sup>) и 268,0.

#### Общий способ K. Реакция с POCl<sub>3</sub>

Пример **B12**: 6-бром-2-хлорпиридо[2,3-d]пиримидин

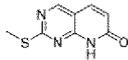
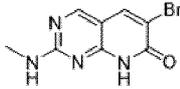
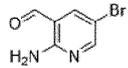
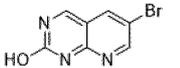
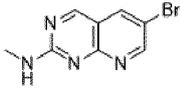
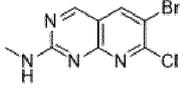
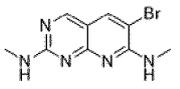
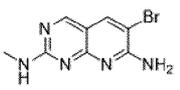
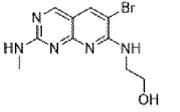
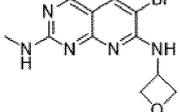
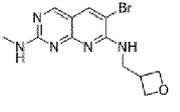


[291] 6-Бромпиридо[2,3-d]пиримидин-2-ол (**B11**, 5,0 г, 22 ммоль) обрабатывали с помощью POCl<sub>3</sub> (31 мл) и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали при пониженном давлении. Добавляли лед (~200-300 г) к оставшемуся остатку и раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3x250 мл). Объединенные органические вещества промывали с помощью насыщ. NaHCO<sub>3</sub>(водн., 100 мл). Органический слой высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-бром-2-хлорпиридо[2,3-d]пиримидина (4,5 г, выход 83%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд: 244,0 (M+H<sup>+</sup>) и 246,0.

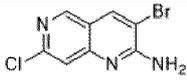
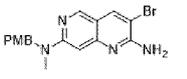
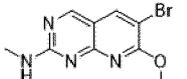
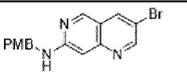
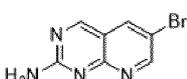
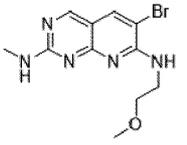
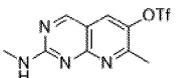
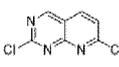
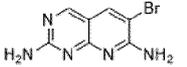
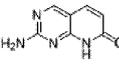
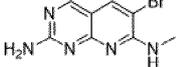
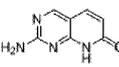
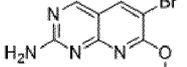
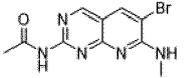
[292] С применением вышеприведенных общих способов В-К получали следующие промежуточные соединения в таблице В.

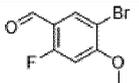
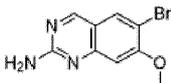
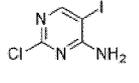
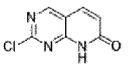
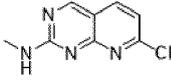
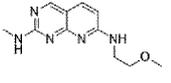
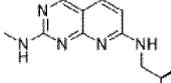
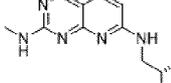
**Таблица В.**

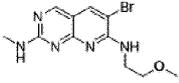
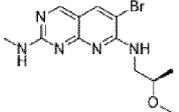
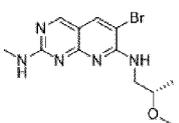
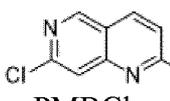
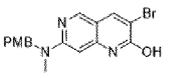
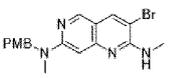
№ прим.	SM	Продукт	Спос об	Выход (%)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 или 500 МГц, DMSO-	MS (m/z: M+H <sup>+</sup> )

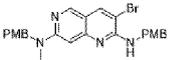
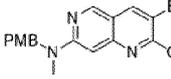
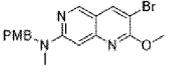
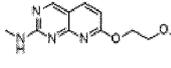
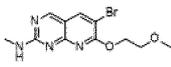
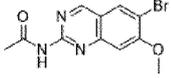
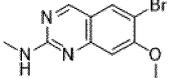
					$d_6$ ): $\delta$	
B10			С и D	Неочищенное вещество	12,3 (brs, 1H), 8,55 (brs, 1H), 8,25 (brs, 1H), 7,80 (brs, 1H), 2,86 (brs, 3H).	255,0 257,0
B11			В	89	Данные отсутствуют	226,0 228,0
B13	B12		С	82	9,13 (s, 1H), 8,90 (t, J=2,8 Гц, 1H), 8,52 (t, J=2,6 Гц, 1H), 2,89 (m, 3H).	239,0 241,0
B14	B10		К	93	9,18 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,19 (brm, 1H), 2,89 (d, J=4,4 Гц, 3H).	275,0
B15	B14		С	94	8,61 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 2,95 (d, J=4,5 Гц, 3H), 2,85 (d, J=4,7 Гц, 3H).	268,0 270,0
B16	B14		С	99	8,62 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,20 (brs, 2H), 2,85 (m, 3H).	254,0 256,0
B17	B14		С	Неочищенное вещество	Данные отсутствуют	298,0 300,0
B18	B14		С	29	Данные отсутствуют	310,0 312,0
B19	B14		С	73	Данные отсутствуют	324,0 326,0

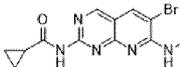
B20	B14		C	88	Данные отсутствуют	311,0 313,0
B21	B11		C	83	Данные отсутствуют	305,0 307,0
B22			B	88	10,9 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 2,55 (s, 3H).	195,1
B23	B22		F	90	Данные отсутствуют	327,0
B24			C	77	Данные отсутствуют	238,0 240,0
B25			B	58	9,63 (d, J=0,8 Гц, 1H), 9,24 (d, J=2,4 Гц, 1H), 9,00 (dd, J=0,9 и 2,4 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H).	242,8 245,0
B26	B25		C	61	Данные отсутствуют	238,0 240,0
B27			H	61	9,22 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 2,82 (s, 3H).	257,0 258,8
B28	B27		C	18	Данные отсутствуют	358,0 360,0
B29	B27		C	23	8,94 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,17 (d, J=8,3 Гц, 2H), 6,87 (d, J=8,3 Гц, 2H), 6,71 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,67 (s, 3H).	372,0 374,0

B30	B8		D	69	Данные отсутствуют	258,0 260,0 262,0
B31	B30		C	14	Данные отсутствуют	373,0 375,0
B32	B14		C	57	Данные отсутствуют	269,0 271,0
B33	B25		C	50	Данные отсутствуют	344,0 346,0
B34	B10		C	92	9,17 (s, 1H), 8,91 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,52 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,44 (s, 2H).	225,0 227,0
B35	B14		C	79	Данные отсутствуют	312,2 314,2
B36	B5		G	77	9,20 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,0 (brs, 1H), 2,90 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,61 (s, 3H).	323,2
B37			C и D	36	Данные отсутствуют	239,9
B38			K, C и D	53	8,62 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,2 (brs, 1H), 6,8 (brs, 2H), 2,91 (d, J=4,8 Гц, 3H).	254,1
B39			K, C и D	52	9,09 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,7 (brs, 2H), 4,06 (s, 3H).	255,2 257,2
B40	B38		J	27	12,4 (brs, 1H), 8,6 (brs, 1H), 7,92 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,65 (d, J=10,8 Гц, 1H), 3,11 (s, 3H), 1,79 (s, 3H).	295,9

B41	 Карбонат гуанидина		В	63	8,92 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,84 (brs, 2H), 3,94 (s, 3H).	254,2
B42	 этилакрила Т		И	54	12,7 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,98 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,65 (d, J=9,2 Гц, 1H).	179,9
B43	B42		К	62	9,75 (s, 1H), 8,77 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,93 (d, J=8,8 Гц, 1H).	200,2
B44	B43		С	67	8,53 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,05 (br s, 1H), 6,45 (d, J=8,8 Гц, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,84 (d, J=4,4 Гц, 3H).	233,9
B45	B43		С	49	8,53 (s, 1H), 7,61 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,53 (brs, 1H), 7,05 (brs, 1H), 6,50 (d, J=8,8 Гц, 1H), 3,48-3,55 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,84 (d, J=4,4 Гц, 3H), 1,18 (d, J=6,0 Гц, 3H).	248,0
B46	B43		С	64	8,53 (s, 1H), 7,61 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,52 (brs, 1H), 7,03 (brs, 1H), 6,50 (d, J=8,4 Гц, 1H), 3,48-3,57 (m, 2H), 3,40 (m,	248,1

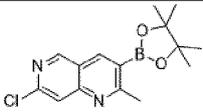
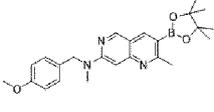
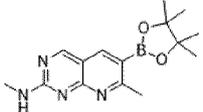
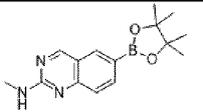
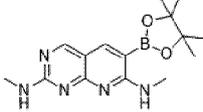
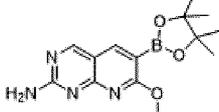
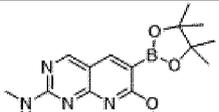
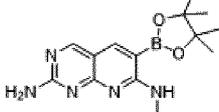
					1H), 3,29 (s, 3H), 2,84 (d, J=4,8 Гц, 3H), 1,12 (d, J=6,0 Гц, 3H).	
B47	B44		D	37	Данные отсутствуют	311,9
B48	B45		D	60	8,61 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,35 (brs, 1H), 6,80 (brs, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,47-3,60 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 1,11 (d, J=5,6 Гц, 3H).	326,0
B49	B46		D	62	8,61 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,36 (brs, 1H), 6,79 (brs, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 1,11 (d, J=5,6 Гц, 3H).	325,9
B50	 PMBCl Трибромид пиридиния		С и D	76	12,17 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,39 (1H, s), 7,20 (2H, d, J=8,4 Гц), 6,90-6,92 (2H, m), 6,40 (1H, s), 4,76 (2H, s), 3,73 (3H, s), 3,13 (3H, s).	387,2 389,2
B51	B50 ВОР CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>		Ф и С	76	8,52 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,13 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,01 (q, J=4,6 Гц, 1H), 6,86 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,36 (s, 1H), 4,80 (s,	387,2 389,2

					2H), 3,70 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,92 (d, J=4,6 Гц, 3H).	
B52	B50 BOP PMBNH <sub>2</sub>		Ф и С	78	Данные отсутствуют	493,2 495,2
B53	B50		К	95	Данные отсутствуют	392,0
B54	B53 NaOCH <sub>3</sub>		С	67	Данные отсутствуют	388,0 390,0
B55	B43		С	52	8,97 (s, 1H), 8,05 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,56 (brs, 1H), 6,67 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,50 (t, J=4,8 Гц, 2H), 3,70 (t, J=4,8 Гц, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,87 (d, J=4,4 Гц, 3H).	235,0
B56	B55		Д	61	8,99 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,75 (brs, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,72 (br s, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,87 (br s, 3H).	312,9
B57	B41		Ж	88	10,6 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).	296,1
B58	B57 MeI K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>		Мети лиров ание и гидро	35	8,89 (brs, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,40 (brs, 1H), 6,98 (br s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,86 (d, J=4,8 Гц, 3H).	268,1

			лиз			
B59	B38		J	49	Данные отсутствуют	322,0 324,0

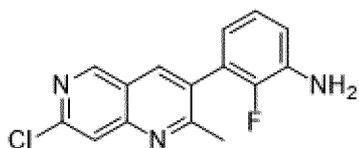
[293] С применением вышеприведенного общего способа А получали следующие промежуточные соединения из таблицы С.

**Таблица С.**

№ прим.	Продукт	Выход (%)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 или 500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ	MS (m/z: M+H <sup>+</sup> )
C1		72	Данные отсутствуют	305,2
C2		10	Данные отсутствуют	420,2
C3		28	Данные отсутствуют	219,0 (бороновая кислота)
C4		60	Данные отсутствуют	286,2
C5		87	8,57 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,24 (brs, 1H), 7,13 (brs, 1H), 2,95 (d, J=4,7 Гц, 3H), 2,84 (d, J=4,6 Гц, 3H), 1,21 (s, 12 H).	234,2
C6		Неочищенное вещество	Данные отсутствуют	303,3
C7		Неочищенное вещество	Данные отсутствуют	317,0
C8		Неочищенное вещество	Данные отсутствуют	301,9

**Общий способ L. Реакция Сузуки**

Пример D1: 2,4-дифтор-5-(изохинолин-7-ил)анилин



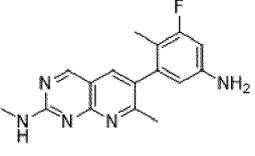
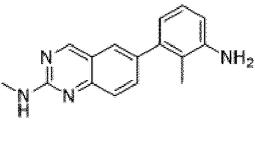
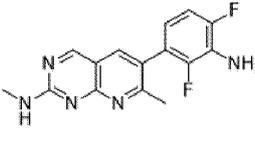
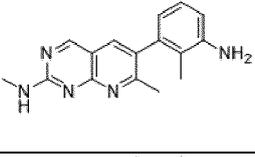
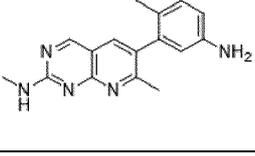
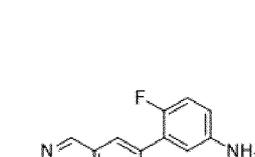
[294] Раствор 7-хлор-2-метил-1,6-нафтиридин-3-илтрифторметансульфоната (**B27**, 3,0 г, 9,2 ммоль), 2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (**A6**, 2,2 г, 9,2 ммоль) и  $K_2CO_3$  (3,81 г, 28 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (2,5 мл) дегазировали с помощью Ag в течение 5 мин. Добавляли  $PdCl_2(dppf)$  (0,34 г, 0,46 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и затем раствор фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 100% EtOAc/гексаны) с получением 3-(7-хлор-2-метил-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторанилина (2,0 г, выход 76%) в виде коричневого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  9,27 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,03 (t,  $J=7,7$  Гц, 1H), 6,90 (t,  $J=8,3$  Гц, 1H), 6,56 (t,  $J=6,9$  Гц, 1H), 5,35 (s, 2H); MS (ESI) масса/заряд: 288,0 ( $M+H^+$ ).

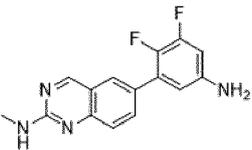
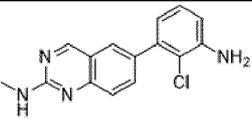
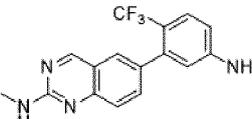
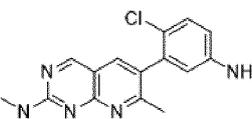
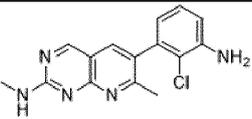
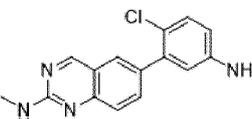
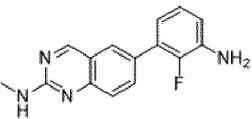
[295] С применением вышеприведенного общего способа L получали следующие промежуточные соединения из таблицы D.

**Таблица D.**

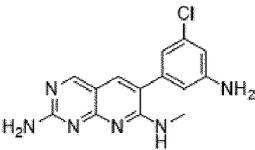
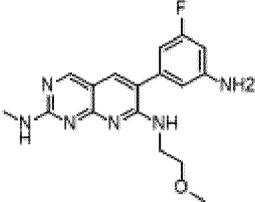
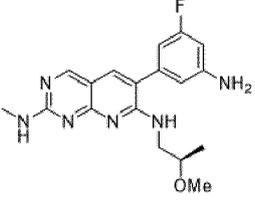
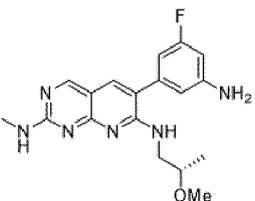
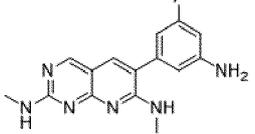
№ прим.	SM	Продукт	Выход (%)	$^1H$ ЯМР (400 или 500 МГц, $DMSO-d_6$ ): $\delta$	MS (m/z: $M+H^+$ )
D2	A16B3		81	Данные отсутствуют	296,4
D3	A6 B5		81	9,43 (s, 1H, s), 8,35 (s, 1H, s), 7,02 (t, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,89 (t, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,54 (t, $J=6,9$ Гц, 1H), 5,35 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).	301,2
D4	B23 		52	Данные отсутствуют	270,0
D5	A4 B23		85	9,23 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,10 (dd, $J=8,2$ и 11,5 Гц, 1H), 6,83 (dd, $J=2,3$ и 8,7 Гц, 1H), 6,61 (m, 1H), 5,32 (s,	288,1

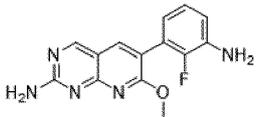
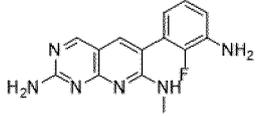
				2H), 2,61 (s, 3H).	
D6	A5 B23		43	Данные отсутствуют	288,0
D7	A1 B23		41	Данные отсутствуют	302,0
D8	A10B23		85	Данные отсутствуют	306,0
D9	A22 B5		77	9,45 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,43 (t, J=7,9 Гц, 1H), 6,91 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,66 (m, 1H), 6,30 (s, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).	308,2
D10	A10B25		82	9,38 (s, 1H), 9,24 (t, J=2,1 Гц, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,29 (t, J=10,9 Гц, 1H), 7,05 (m, 1H), 5,25 (s, 2H).	292,0
D11	 и	 Конденсация: способ В	Неочищенное вещество	Данные отсутствуют	366,0 368,0
D12	A2 B23		69	Данные отсутствуют	284,0
D13	A4 B3		57	9,09 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,6 (brs, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,78 (dd, J=2,0 и 8,8 Гц, 1H), 6,54 (m, 1H), 5,2 (brs, 2H), 2,90 (d, J=4,4 Гц, 3H), 2,49 (s, 3H).	284,1
D14	A14 B3		62	9,09 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,7 (brs, 1H), 6,91 (d, J=10,4 Гц, 1H), 6,54 (d, J=7,2 Гц, 1H),	297,9

				4,8 (brs, 2H), 2,91 (d, J=4,4 Гц, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).	
D15	A13B36		65	9,07 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,7 (brs, 1H), 6,38 (dd, J=12,4 Гц и 1,6 Гц, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,3 (brs, 2H), 2,90 (d, J=4,4 Гц, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,75 (s, 3H).	298,0
D16	A17B24		Неочищенное вещество	Данные отсутствуют	265,1
D17	A12B36		61	9,09 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,7 (brs, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,53 (m, 1H), 5,4 (brs, 2H), 2,91 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,41 (s, 3H).	301,8
D18	A17B36		54	Данные отсутствуют	280,1
D19	A2 B36		53	Данные отсутствуют	280,1
D20	A3 B24		66	9,15 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,53 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,42 (brs, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,73 (dd, J=3,2 и 7,2 Гц, 1H), 6,56 (m, 1H), 5,0 (brs, 2H), 2,90 (d, J=4,8 Гц, 3H).	268,8
D21	A19 B24		49	Данные отсутствуют	319,2

D22	A8 B24		33	9,15 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,78 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,4 (brs, 1H), 6,52 (m, 2H), 5,4 (brs, 2H), 2,90 (d, J=4,0 Гц, 3H).	286,8
D23	A21B24		33	Данные отсутствуют	285,1
D24	A18B24		41	9,11 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,57 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,48 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,41 (m, 2H), 6,64 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,9 (brs, 2H), 2,91 (d, J=4,4 Гц, 3H).	Данные отсутствуют
D25	A20B36		42	9,08 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,7 (brs, 1H), 7,18 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,62 (dd, J=2,8 и 8,4 Гц, 1H), 6,52 (m, 1H), 5,3 (brs, 2H), 2,91 (d, J=4,0 Гц, 3H), 2,36 (s, 3H).	Данные отсутствуют
D26	A21B36		45	Данные отсутствуют	300,0
D27	A20B24		85	9,13 (s, 1H), 7,78 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,70 (dd, J=2,0 и 8,8 Гц, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,40 (brs, 1H), 7,16 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,64 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,57 (dd, J=2,4 и 8,4 Гц, 1H), 5,3 (brs, 2H), 2,90 (d, J=4,4 Гц, 3H).	285,1
D28	A6 B24		94	9,14 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,53 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,4 (brs, 1H),	268,9

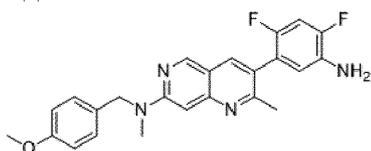
				6,96 (t, J=7,6 Гц, 1H). 6,77 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,68 (t, J=7,2 Гц, 1H), 5,2 (brs, 2H), 2,91 (d, J=4,8 Гц, 3H).	
D29	A18B36		50	Данные отсутствуют	334,4
D30	A16B24		43	Данные отсутствуют	281,3
D31	A23B15		85	8,61 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,13 (brs, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,2 (brs, 1H), 6,5 (m, 2H), 5,41 (brs, 2H), 2,87 (m, 6H).	315,1
D32	A6 B23		54	9,28 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,03 (t, J=7,7 Гц, 1H), 6,90 (t, J=8,3 Гц, 1H), 6,56 (t, J=7,0 Гц, 1H), 5,35 (s, 2H), 2,57 (s, 3H).	288,0
D33	 B36		59	Данные отсутствуют	266,3
D34	A8 B36		33	Данные отсутствуют	302,1
D35	 и	 Конденсация: способ В	Неочищенное вещество	Данные отсутствуют	366,1 368,1
D36	A6 B15		Неочищенное вещество	Данные отсутствуют	299,2

			ВО		
D37	A23 B38		Неочищенное вещество ВО	Данные отсутствуют	301,1
D38	A5 B47		55	Данные отсутствуют	343,1
D39	A5 B48		80	8,64 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,17 (brs, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,37 (d, J=11,6 Гц, 1H), 6,31 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,18 (brs, 1H), 5,61 (brs, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,87 (d, J=4,4 Гц, 3H), 1,09 (d, J=5,6 Гц, 3H).	357,1
D40	A5 B49		41	8,63 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,19 (brs, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,36 (d, J=11,6 Гц, 1H), 6,31 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,18 (brs, 1H), 5,61 (brs, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,37 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,85 (d, J=4,8 Гц, 3H), 1,09 (d, J=5,6 Гц, 3H).	357,0
D41	A5 B15		58	8,61 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,14 (br s, 1H), 6,58 (brs, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,28-6,40 (m, 2H), 5,57 (brs, 2H), 2,89 (d, J=4,0 Гц, 3H), 2,87 (d, J=4,8 Гц, 3H).	298,9

D42	A6 B39		36	8,97 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,08 (s, 2H), 6,91 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,79 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,51 (t, J=6,4 Гц, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,92 (s, 3H).	285,9
D43	A6 B38		54	Данные отсутствуют	285,1

### Общий способ М. Реакция замещения

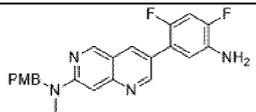
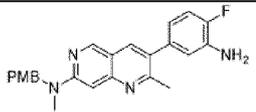
Пример Е1: 3-(5-амино-2,4-дифторфенил)-N-(4-метоксибензил)-N,2-диметил-1,6-нафтиридин-7-амин

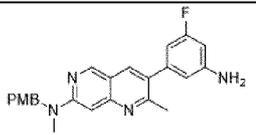
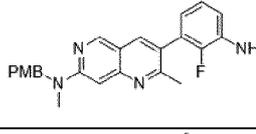
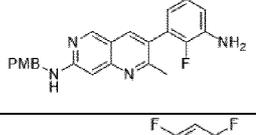
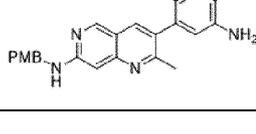
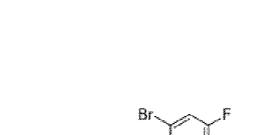
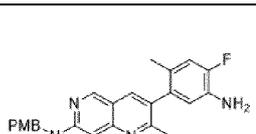
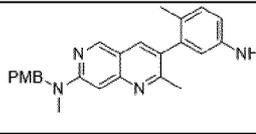


[296] Раствор 5-(7-хлор-2-метил-1,6-нафтиридин-3-ил)-2,4-дифторанилина (**D8**, 0,60 г, 2,0 ммоль) и 4-метокси-N-метилбензиламина (1,2 г, 8,0 ммоль) в NMP (7 мл) обрабатывали с помощью DIEA (1,4 мл, 8,0 ммоль). Пробирку для работы под давлением плотно запечатывали и смесь нагревали до 185°C в течение 3 дней. Смесь охлаждали до к. т. и разбавляли с помощью насыщ. NaHCO<sub>3</sub> (водн., 20 мл). Раствор экстрагировали с помощью EtOAc (4×20 мл) и объединенные органические вещества промывали 5% LiCl (водн.), затем соевым раствором. Органический слой высушивали над безводным MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали путем хроматографирования в колонке с силикагелем (от 5 до 50% EtOAc/гексаны) с получением 3-(5-амино-2,4-дифторфенил)-N-(4-метоксибензил)-N,2-диметил-1,6-нафтиридин-7-амина (0,77 г, выход 94%). MS (ESI) масса/заряд: 421,2 (M+H<sup>+</sup>).

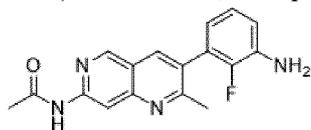
[297] С применением вышеприведенного общего способа М получали следующие промежуточные соединения из таблицы Е.

Таблица Е.

№ прим.	SM	Продукт	Выход (%)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 или 500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ	MS (масса/заряд: M+H <sup>+</sup> )
E2	D10		29	Данные отсутствуют	393,2
E3	D5		68	8,95 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,15 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,05 (m,	403,2

				1H), 6,85 (m, 2H), 6,78 (dd, 2,3 и 8,8 Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,54 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,47 s, 3H).	
E4	D6		70	Данные отсутствуют	403,2
E5	D32		84	Данные отсутствуют	403,2
E6	D32		94	Данные отсутствуют	389,2
E7	D8		88	Данные отсутствуют	393,0
E8	D35			Неочищенное вещество	481,2 483,2
E9	D7			Неочищенное вещество	417,2
E10	D12		51	Данные отсутствуют	399,2

Получение примера **E11** с помощью Pd-катализируемой реакции: N-(3-(3-амино-2-фторфенил)-2-метил-1,6-нафтиридин-7-ил)ацетамид

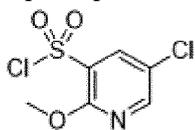


[298] Смесь 3-(7-хлор-2-метил-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторанилина (**D1**, 0,29 г, 1,0 ммоль), ацетамида (0,48 г, 8,1 ммоль) и  $K_3PO_4$  (0,86 г, 4,0 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл)

дегазировали с помощью Ar в течение 5 мин. Добавляли  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,046 г, 0,05 ммоль) и 5-(ди-трет-бутилфосфанил)-1',3',5'-трифенил-1'Н-1,4'-бипиразол (0,026 г, 0,05 ммоль) и реакционную смесь дегазировали с помощью Ar в течение дополнительных 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 100% EtOAc/гексаны) с получением N-(3-(3-амино-2-фторфенил)-2-метил-1,6-нафтиридин-7-ил)ацетамида (0,15 г, выход 48%) в виде коричневого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,8 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,53 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд: 311,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

### Общий способ N. Получение сульфонилхлоридов

Пример F1: 5-хлор-2-метоксипиридин-3-сульфонилхлорид

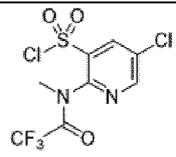
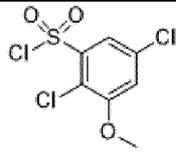
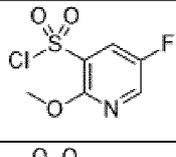
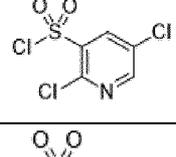
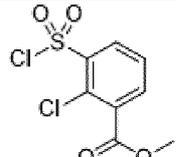
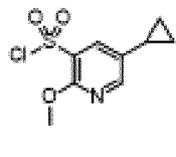
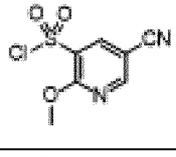
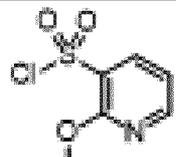
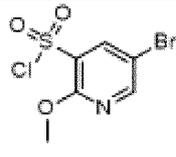
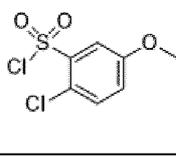


[299] Смесь 3-бром-5-хлор-2-метоксипиридина (50 г, 225 ммоль), бензилтиола (29 мл, 247 ммоль), DIEA (79 мл, 450 моль), и XantPhos (13 г, 22 ммоль) в толуоле (500 мл) продували с помощью Ar в течение 5 мин. Добавляли  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (10 г, 11 ммоль) и реакционную пробирку запечатывали в атмосфере Ar и нагревали до 90°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали с помощью в EtOAc (500 мл). Раствор фильтровали через слой силикагеля и промывали с помощью EtOAc (500 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(бензилтио)-5-хлор-2-метоксипиридина (60 г, выход 100%) в виде оранжевого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,94 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,65 (d,  $J=2,6$  Гц, 1H), 7,41 (d,  $J=7,9$  Гц, 2H), 7,32 (t,  $J=7,6$  Гц, 2H), 7,26 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,89 (s, 3H).

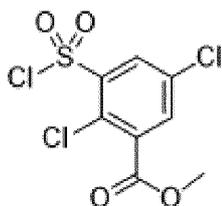
[300] Раствор 3-(бензилтио)-5-хлор-2-метоксипиридина (19,3 г, 73 моль) в ацетонитриле (200 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли уксусную кислоту (42 мл, 725 ммоль) и дистиллированную воду (10 мл) с последующим добавлением 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-диона (доступный хлор 68%) (41 г, 141 моль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (200 мл) и затем раствор промывали с помощью воды ( $2 \times 100$  мл). Органические экстракты высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (5% EtOAc/гексаны) с получением 5-хлор-2-метоксипиридин-3-сульфонилхлорида (10 г, выход 57%) в виде белого кристаллического твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,18 (d,  $J=2,7$  Гц, 1H), 7,93 (d,  $J=2,7$  Гц, 1H), 3,87 (s, 3H).

[301] С применением вышеприведенного общего способа N получали следующие промежуточные соединения из таблицы F.

### Таблица F.

№ прим.	Продукт	Выход (%)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 или 500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ	MS (масса/ заряд: M+H <sup>+</sup> )
F2		19	8,55 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,13 (d, J=2,6 Гц, 1H), 3,20 (s, 3H).	Данные отсутствуют
F3		69	7,45 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,18 (d, J=2,0 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H).	Данные отсутствуют
F4		60	8,16 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,91 (d, J=2,4 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H).	Данные отсутствуют
F5		50	8,45 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,17 (d, J=2,4 Гц, 1H).	Данные отсутствуют
F6		50	8,03 (dd, J=1,8 и 7,8 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,8 и 7,6 Гц, 1H), 7,37 (t, J=7,7 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H).	Данные отсутствуют
F7		35	7,91 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,60 (d, J=2,4 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,89 (m, 1H), 0,91 (m, 2H), 0,58 (m, 2H).	247,7
F8		56	8,79 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 3,95 (s, 3H).	Данные отсутствуют
F9		50	8,09 (dd, J=2,0 и 5,2 Гц, 1H), 7,95 (dd, J=1,6 и 7,2 Гц, 1H), 6,92 (dd, J=2,4 и 7,2 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H).	Данные отсутствуют
F10		65	8,24 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,02 (d, J=2,4 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H).	Данные отсутствуют
F11		67	7,42 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,25 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,88 (dd, J=8,8, 3,2 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H).	Данные отсутствуют

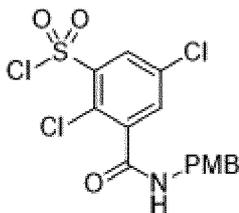
Получение примера F12: метил-2,5-дихлор-3-(хлорсульфонил)бензоата



[302] Раствор тионилхлорида (12 мл, 164 ммоль) в MeOH (45 мл) при 0°C перемешивали в течение 15 мин. Добавляли 3-амино-2,5-дихлорбензойную кислоту (7,5 г, 36 ммоль) в тех же условиях. Реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 1 ч., затем нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в EtOAc. Раствор промывали с помощью 1 н. раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (водн., 200 мл) и органический слой промывали с помощью солевого раствора (50 мл). Органический слой высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного метил-3-амино-2,5-дихлорбензоата (7,0 г, выход 87%), который переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,98 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,88 (d, J=2,5 Гц, 1H), 5,97 (s, 2H), 3,83 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд: 220,0 (M+H<sup>+</sup>).

[303] Раствор А (получ. раствор нитрита натрия (0,68 г, 9,8 ммоль) в воде (5,4 мл) обрабатывали с помощью раствора метил-3-амино-2,5-дихлорбензоата (2,0 г, 9,1 ммоль) в HCl (18 мл) при -15°C. Раствор перемешивали в тех же условиях в течение 30 мин.) добавляли по каплям в раствор В (получ. тионилхлорид (2,8 мл, 39 ммоль) добавляли по каплям в воду (17 мл) в бане из ацетона и льда. Смесь перемешивали в течение 16 ч. при к. т. Хлорид меди(I) (10 мг, 1 ммоль) добавляли при к. т. и затем смесь охлаждали до -15°C и перемешивали в течение 30 мин.) при -15°C и реакционную смесь перемешивали в тех же условиях в течение 2 ч. Когда реакция завершалась, смесь разбавляли с помощью DCM (100 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (3×50 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 50% EtOAc/гексаны) с получением метил-2,5-дихлор-3-(хлорсульфонил)бензоата (**F12**, 2,1 г, выход 76%) в виде желтой вязкой жидкости. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,00 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,72 (d, J=2,7 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H).

Получение примера **F13**: 2,5-дихлор-3-((4-метоксibenзил)карбамоил)бензолсульфонилхлорида



[304] Добавляли раствор 3-амино-2,5-дихлорбензойной кислоты (3,00 г, 15 ммоль) в DMF (10 мл) 4-метоксибензиламин (2,09 мл, 16 ммоль). Добавляли DIEA (5,34 мл, 31

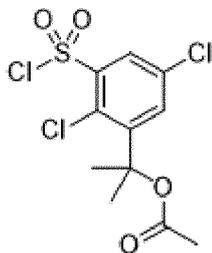
ммоль) и НАТУ (5,81 г, 15 ммоль) и затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при к. т. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали с помощью насыщ. водного NaHCO<sub>3</sub> (2x), солевого раствора, высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток ополаскивали с помощью гексанов с получением 3-амино-2,5-дихлор-N-(4-метоксибензил)бензамида (2,40 г, выход 51%) в виде бежевого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,86 (t, J=6,0 Гц, 1H), 7,26 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,91 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,85 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,55 (d, J=2,5 Гц, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,34 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,74 (s, 3H).

[305] **Сосуд А**: охлаждали воду (13,7 мл, 760 ммоль) до -15°C. Затем добавляли по каплям SOCl<sub>2</sub> (2,32 мл, 32 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 ч. при к. т. Добавляли хлорид меди(I) (0,008 г, 0,08 ммоль) при к. т. и смесь охлаждали до -15°C и перемешивали в течение 30 мин.

[306] **Сосуд В**: нитрит натрия (0,55 г, 7,9 ммоль) в H<sub>2</sub>O (4,4 мл, 244 ммоль) и 1,4-диоксане (4 мл) добавляли по каплям в раствор 3-амино-2,5-дихлор-N-(4-метоксибензил)бензамида (2,40 г, 7,4 ммоль) в HCl (14,8 мл, 487 ммоль) при -15°C и перемешивали в течение 30 мин. при поддержании темп.

[307] Содержимое **сосуда В** затем по каплям добавляли в **сосуд А** при -15°C, медленно нагревали до к. т. и быстро перемешивали в течение 1,5 ч. (Содержимое **сосуда В** ополаскивали с помощью дополнительных 4 мл H<sub>2</sub>O и добавляли в **сосуд А**). Твердые вещества подвергали фильтрации и неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (5-100% EtOAc/гексаны плюс модификатор в виде 0,5% уксусной кислоты) с получением 2,5-дихлор-3-((4-метоксибензил)карбамоил)бензолсульфонилхлорида (**F13**, 1,5 г, выход 50%) в виде желто-оранжевого твердого вещества.

Получение примера **F14**: 2-(2,5-дихлор-3-(хлорсульфонил)фенил)пропан-2-илацетата



[308] Раствор 3-амино-2,5-дихлорбензойной кислоты (14,0 г, 68,0 ммоль) в EtOH (120 мл) охлаждали до 0°C и добавляли по каплям тионилхлорид (20,0 мл, 169 ммоль). Реакционную смесь дополнительно нагревали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество растирали в порошок с помощью н-пентана с получением этил-3-амино-2,5-дихлорбензоата (14,0 г, выход 83%) в виде коричневого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,96 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,85 (d, J=2,4 Гц, 1H), 5,96 (brs, 2H), 4,29 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,29 (t, J=6,8

Гц, 3H).

[309] Раствор этил-3-амино-2,5-дихлорбензоата (12,0 г, 51,0 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (250 мл) обрабатывали с помощью амилнитрита (9,64 мл, 81,0 ммоль). Добавляли дибензилдисульфид (12,6 г, 51,0 ммоль) при к. т. и реакционную смесь нагревали при  $70^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили с помощью ледяной воды (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные органические вещества высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 10 до 20% EtOAc/гексаны) с получением этил-3-(бензилтио)-2,5-дихлорбензоата (10,0 г, выход 58%) в виде грязно-белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,63 (d,  $J=2,8$  Гц, 1H), 7,56 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,44 (d,  $J=7,2$  Гц, 2H), 7,35 (t,  $J=7,6$  Гц, 2H), 7,28 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,33 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 1,29 (t,  $J=6,8$  Гц, 3H).

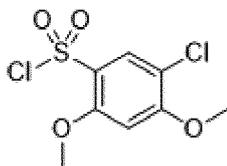
[310] Раствор этил-3-(бензилтио)-2,5-дихлорбензоата (10,0 г, 29,32 ммоль) в диэтиловом эфире (20 мл) перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере Ar. Добавляли бромид метилмагния (9,0 г, 76,24 ммоль) в тех же условиях и затем смесь перемешивали при к. т. в течение 6 ч. Реакционную смесь гасили с помощью ледяной воды (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные органические вещества высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 5 до 10% EtOAc/гексаны) с получением 2-(3-(бензилтио)-2,5-дихлорфенил)пропан-2-ола (6,0 г, выход 62%) в виде грязно-белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,59 (s, 1H), 7,43 (d,  $J=7,2$  Гц, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,28 (m, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 1,58 (s, 6H).

[311] Раствор 2-(3-(бензилтио)-2,5-дихлорфенил)пропан-2-ола (3,0 г, 9,2 ммоль), уксусный ангидрид (2,81 г, 27,6 ммоль, 3,0 эквив.), триэтиламин (4,0 мл, 27,6 ммоль, 3,0 экв.) и диметиламинопиридин (2,24 г, 18,4 ммоль, 2,0 эквив.) в THF (60 мл) нагревали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и гасили с помощью воды (100 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3x) и объединенные органические вещества высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 1 до 2% MeOH/DCM) с получением 2-(3-(бензилтио)-2,5-дихлорфенил)пропан-2-илацетата (2,20 г, выход 65%) в виде коричневого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,42 (d,  $J=7,6$  Гц, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,28 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,72 (s, 6H).

[312] Раствор 2-(3-(бензилтио)-2,5-дихлорфенил)пропан-2-илацетата (3,0 г, 9,2 ммоль) и 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-диона (2,35 г, 11,9 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (60 мл) обрабатывали с помощью уксусной кислоты (3,6 г, 59,7 ммоль) и воды (2,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. и гасили с помощью насыщ. раствора  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3x) и объединенные органические вещества высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2,5-дихлор-3-

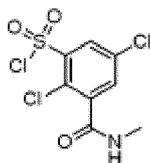
(хлорсульфонил)фенил)пропан-2-илацетата (F14, 1,5 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества, которое применяли для следующей реакции без дополнительной очистки.

Получение примера **F15**: 5-хлор-2,4-диметоксибензолсульфонилхлорида



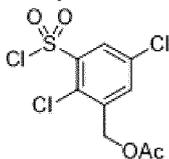
[313] Раствор 1-хлор-2,4-диметоксибензола (1,0 г, 5,8 ммоль) в  $\text{CHCl}_3$  (15 мл) в атмосфере  $\text{Ar}$  охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляли по каплям хлорсульфоновую кислоту (1,5 мл, 12,9 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  и смесь дополнительно перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Смесь гасили с помощью ледяной воды (50 мл) и экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  (2x). Объединенные органические вещества высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенные вещества дополнительно растирали с помощью н-пентана с получением требуемого 5-хлор-2,4-диметоксибензолсульфонилхлорида (**F15**, 0,9 г, выход 51%) в виде грязно-белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,60 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,80 (s, 3H).

Получение примера **F16**: 2,5-дихлор-3-(метилкарбамоил)бензолсульфонилхлорида



[314] С применением общих способов J и N получали 2,5-дихлор-3-(метилкарбамоил)бензолсульфонилхлорид из метил-3-бром-2,5-дихлорбензоата.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,46 (brm, 1H), 7,86 (d,  $J=2,8$  Гц, 1H), 7,41 (d,  $J=2,8$  Гц, 1H), 2,73 (d,  $J=4,4$  Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд: 302,1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Получение примера **F17**: 2,5-дихлор-3-(хлорсульфонил)бензилацетата



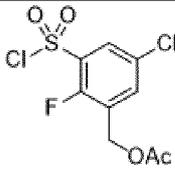
[315] Раствор этил-3-амино-2,5-дихлорбензоата (14,0 г, 51,0 ммоль) в ацетонитриле (250 мл) обрабатывали с помощью амилнитрита (9,64 мл, 81,0 ммоль) и дибензилдисульфида (12,6 г, 51,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали при  $70^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. и затем гасили с помощью ледяной воды (100 мл). Водный слой экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  (3x). Объединенные органические вещества высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 1 до 10%  $\text{EtOAc}$ /гексаны) с получением этил-3-(бензилтио)-2,5-дихлорбензоата (14,0 г, выход 58%) в виде грязно-белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,65 (d,  $J=2,8$  Гц,

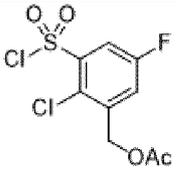
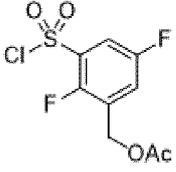
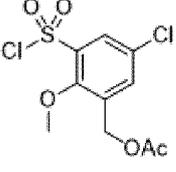
1H), 7,56 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,43-7,45 (m, 2H), 7,33-7,37 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,33 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,31 (t, J=6,8 Гц, 3H).

[316] Раствор этил-3-(бензилтио)-2,5-дихлорбензоата (14,0 г, 9,2 ммоль) в THF/EtOH (1:1, 400 мл) обрабатывали с помощью CaCl<sub>2</sub> (0,45 г, 0,92 ммоль). Добавляли NaBH<sub>4</sub> (6,20 г, 36,8 ммоль, 4,0 эквив) при 0°C и реакционную смесь дополнительно нагревали при 60°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и гасили с помощью раствора NH<sub>4</sub>Cl (50 мл). Раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3x) и объединенные органические вещества высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 1 до 10% EtOAc/гексаны) с получением (3-(бензилтио)-2,5-дихлорфенил)метанола (8,0 г, выход 66%) в виде коричневого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,42-7,45 (m, 2H), 7,33-7,36 (m, 3H), 7,25-7,32 (m, 2H), 5,57 (t, J=5,6 Гц, 1H), 4,51 (d, J=6,0 Гц, 2H), 4,36 (s, 2H).

[317] Раствор (3-(бензилтио)-2,5-дихлорфенил)метанола (8,0 г, 2,60 ммоль) в THF (60 мл) обрабатывали с помощью уксусного ангидрида (8,32 г, 8,08 ммоль), триэтиламина (13,6 г, 67,1 ммоль) и диметиламинопиридина (0,90 г, 0,26 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч. и затем охлаждали до к. т. Реакционную смесь гасили с помощью воды (300 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные органические вещества высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 10 до 20% EtOAc/гексаны) с получением 3-(бензилтио)-2,5-дихлорбензилацетата (8,0 г, выход 88%) в виде грязно-белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,44-7,46 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,33-7,35 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 2,09 (s, 3H).

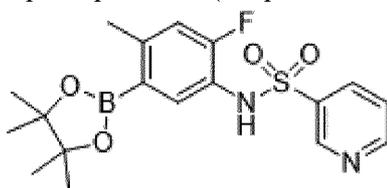
[318] Раствор 3-(бензилтио)-2,5-дихлорбензилацетата (8,0 г, 2,3 ммоль) в AcOH/THF/вода (8:1:1, 400,0 мл) обрабатывали с помощью N-хлорсукцинимидом (12,0 г, 4,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. и затем гасили с помощью воды (100 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3x) и объединенные органические вещества высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 10 до 20% EtOAc/гексаны) с получением 2,5-дихлор-3-(хлорсульфонил)бензилацетата (F17, 4,2 г, выход 88%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,84 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,52 (d, J=2,8 Гц, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,11 (s, 3H).

F18		74	7,60 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 2,07 (s, 3H).	Данные отсутствуют
-----	---	----	---	--------------------

F19		63	7,58-7,64 (m, 1H), 7,29-7,35 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,11 (s, 3H).	Данные отсутствуют
F20		75	7,33 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 2,07 (s, 3H).	Данные отсутствуют
F21		47	Данные отсутствуют	312,0

### Общий способ О. Сочетание с образованием сульфонамида

Пример G1: N-(6-бромхиназолин-2-ил)ацетамид

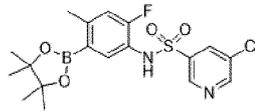


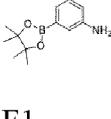
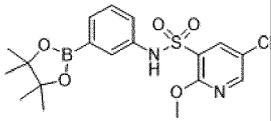
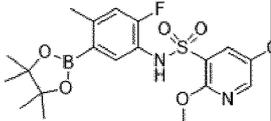
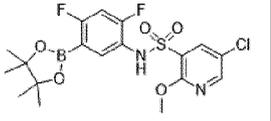
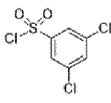
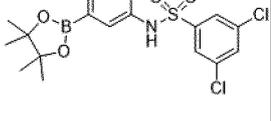
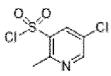
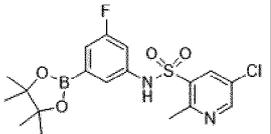
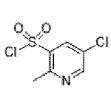
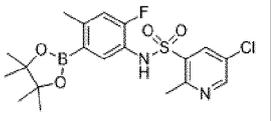
[319] Раствор 2-фтор-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (**A1**, 0,2 г, 0,80 ммоль) в DCM (3 мл) охлаждали до 0°C. Пиридин-3-сульфонилхлорид (0,14 г, 0,80 ммоль) добавляли порциями и реакционную смесь медленно нагревали до к. т. в течение ночи.

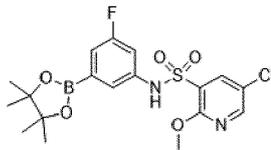
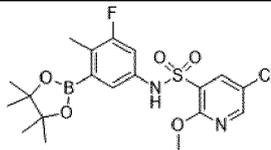
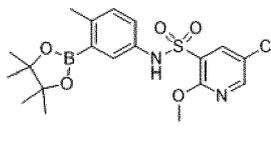
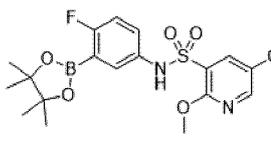
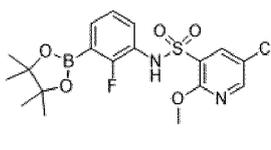
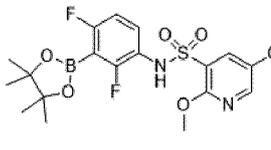
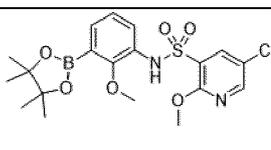
[320] Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенное вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 10% DCM/MeOH) с получением N-(2-фтор-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиридин-3-сульфонамида (0,30 г, выход 98%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,2 (s, 1H), 8,80 (m, 2H), 8,03 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,39 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,03 (d, J=11,6 Гц, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,29 (s, 12H); MS (ESI) масса/заряд: 393,2 (M+H<sup>+</sup>).

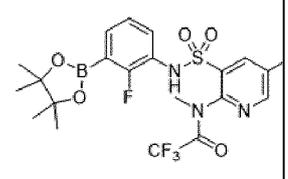
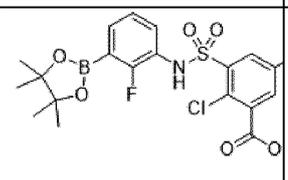
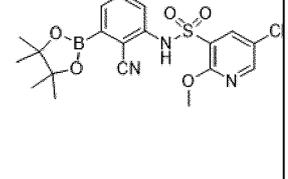
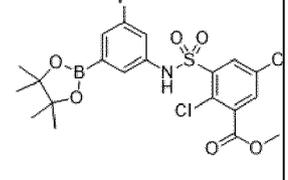
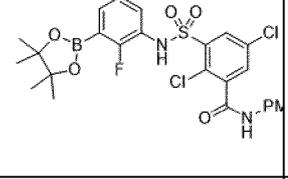
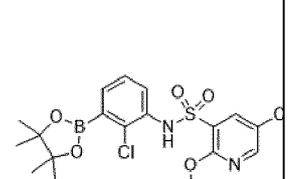
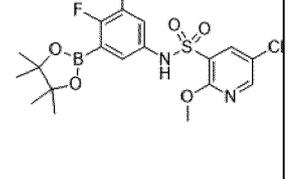
[321] С применением вышеприведенного общего способа О получали следующие промежуточные соединения из таблицы G.

Таблица G.

№ прим.	SM	Продукт	Выход (%)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 или 500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ	MS (m/z: M+H <sup>+</sup> )
G2			91	10,3 (s, 1H), 8,95 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,73 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,14 (t, J=2,1 Гц, 1H), 7,34 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,08 (d, J=11,6	427,0

				Гц, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,28 (s, 12H).	
G3	F1 		98	10,5 (s, 1H), 8,46 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,14 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,42 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,27 (s, 12H).	425,0
G4	A1 F1		93	10,1 (s, 1H), 8,51 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,99 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,43 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,03 (d, J=11,6 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,28 (s, 12H).	457,2
G5	A10 F1		44	10,3 (s, 1H), 8,53 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,04 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,30 (s, 12H).	461,0
G6	A1 		20	10,2 (s, 1H), 8,01 (t, J=1,9 Гц, 1H), 7,65 (d, J=1,9 Гц, 2H), 7,29 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,09 (d, J=11,6 Гц, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,28 (s, 12H).	482,2 (M+23)
G7	A5 		78	10,9 (s, 1H), 7,87 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,63 (dd, J=2,3 и 8,2 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,23 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,99 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,28 (s, 12H).	448,0 (M+23)
G8	A1 		53	10,2 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,45 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,34 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,01 (d, J=11,6 Гц, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,26 (s, 12H).	462,2 (M+23)

G9	A5 F1		27	10,8 (s, 1H), 8,48 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,22 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,25 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,02 (m, 2 H), 3,93 (s, 3H), 1,28 (s, 12H).	443,0
G10	A13 F1		38	Данные отсутствуют	457,0
G11	A2 F1		62	10,2 (s, 1H), 8,45 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,08 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,36 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,06 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,27 (s, 12H).	439,0
G12	A3 F1		56	10,4 (s, 1H, s), 8,47 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,10 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,07 (t, J=8,8 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,27 (s, 12H)	465,0 (M+23)
G13	A6 F1		94	10,3 (s, 1H), 8,50 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,06 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,39 (dd, J=1,7 и 7,7 Гц, 1H), 7,15 (t, J=7,7 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,27 (s, 12H).	443,2
G14	A9 F1		21	10,2 (s, 1H), 8,52 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,04 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,37 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,02 (t, J=8,5 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,28 (s, 12H).	441,2
G15	A15 F1		82	Данные отсутствуют	455,0

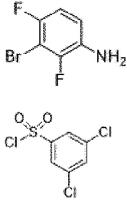
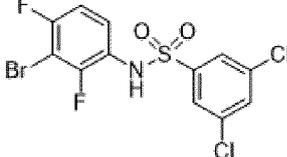
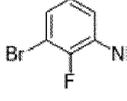
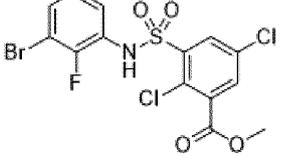
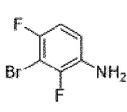
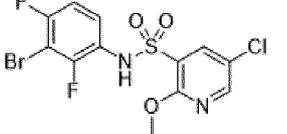
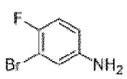
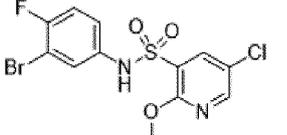
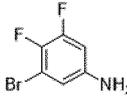
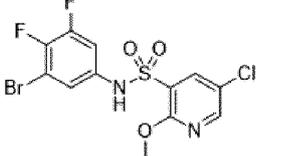
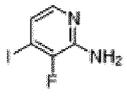
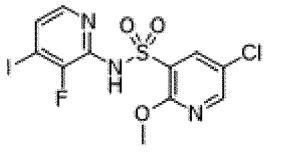
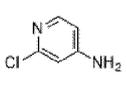
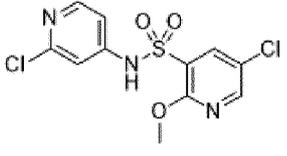
G16	A6 F2		63	11,0 (s, 1H), 8,97 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,42 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,50 (t, J=6,0 Гц, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,19 (t, J=7,7 Гц, 1H), 3,18 (s, 3H), 1,28 (s, 12H).	560 (M+23)
G17	A6 F12		56	Данные отсутствуют	526,0
G18	A22 F1		Неочищенное вещество	Данные отсутствуют	450,0
G19	A5 F12		70	Данные отсутствуют	504,0
G20	A6 F13		32	Данные отсутствуют	609,2
G21	A21 F1		64	10,2 (s, 1H), 8,51 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,01 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,47 (dd, J=1,7 и 7,3 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=1,7 и 7,9 Гц, 1H), 7,32 (t, J=7,6 Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,28 (s, 12H).	459,2
G22	A8 F1		94	10,7 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,19 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,25 (ddd, J=11,8, 6,9, 2,7 Гц, 1H), 7,14 (t, J=3,0 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,28 (s, 12H).	461,2
G23	A6		49	10,1 (s, 1H), 8,15 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,76 (dd, J=1,1 и 8,5 Гц, 1H), 7,65 (dd, J=4,5 и 8,5 Гц,	409,2

				1H), 7,30-7,42 (m, 2H), 7,06 (t, J=7,7 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,28 (s, 12H).	
G24	A6 F17		68	10,6 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,12 (t, J=7,6 Гц, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,26 (s, 12H).	434,0 (бороновая кислота)
G25	A6 F18		60	7,88 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,45-7,51 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,26 (s, 12H). NH отсутствует	Данные отсутствуют
G26	A6 F19		86	10,61 (br s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,55 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,43 (t, J=5,6 Гц, 1H), 7,35 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,13 (t, J=7,6 Гц, 1H), 5,21 (s, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,22 (s, 12H).	Данные отсутствуют
G27	A6 F20		86	10,58 (br m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,13 (t, J=4,0 Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,23 (s, 12H).	Данные отсутствуют
G28	A6 F21		98	10,15 (br s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,64 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,41 (t, J=5,6 Гц, 1H), 7,33 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,11 (t, J=8,0 Гц, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,27 (s, 12H).	512,2

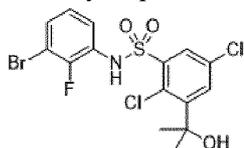
[322] С применением вышеприведенного общего способа О получали следующие промежуточные соединения из таблицы Н.

**Таблица Н.**

№	SM	Продукт	Выход	<sup>1</sup> H ЯМР (400 или 500)	MS
---	----	---------	-------	----------------------------------	----

прим.			(%)	МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ	(масса/ заряд: M+H <sup>+</sup> )
H1	 F12		100	10,6 (s, 1H), 8,01 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,66 (d, J=1,9 Гц, 2H), 7,26 (m, 2H);	322,2
H2	 F12		59	Данные отсутствуют	Данные отсутствуют
H3	 F1		57	10,5 (s, 1H), 8,53 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,07 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,23-7,37 (m, 2H), 3,92 (s, 3H).	413,0 415,0
H4	 F1		81	Данные отсутствуют	395,0 397,0
H5	 F1		93	10,9 (s, 1H), 8,52 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,29 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,18 (m, 2H), 3,95 (s, 3H).	412,9 414,9
H6	 F1		54	11,6 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,60 (d, J=3,6 Гц, 1H), 7,49 (brs, 1H), 3,87 (s, 3H).	443,7
H7	 F1		Неочищенное вещество	Данные отсутствуют	334,0

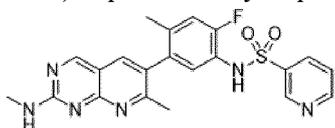
Получение примера **H8**: N-(3-бром-2-фторфенил)-2,5-дихлор-3-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонамид



[323] Раствор метил-3-(N-(3-бром-2-фторфенил)сульфамойл)-2,5-дихлорбензоата (H2, 0,85 г, 1,9 ммоль) в THF (10 мл) перемешивали при -78°C. Добавляли по каплям бромид метилмагния (3,2 М в THF, 3,8 мл, 12 ммоль) при -78°C. Реакционную смесь медленно нагревали до к. т. в течение ночи. Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. NH<sub>4</sub>Cl (водн., 20 мл) и раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические вещества высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (1% EtOAc/DCM) с получением N-(3-бром-2-фторфенил)-2,5-дихлор-3-(2-гидроксипропан-2-ил)бензолсульфонамида (0,4 г, выход 47%).

### Общий способ Р. Реакция Сузуки

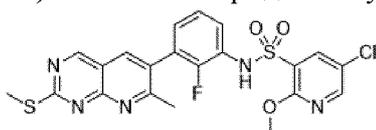
Пример 1: N-(2-фтор-4-метил-5-(7-метил-2-(метиламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)пиридин-3-сульфонамид



[324] Смесь N-(2-фтор-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиридин-3-сульфонамида (G1, 0,20 г, 0,51 ммоль), 6-бром-N,7-диметилпиридо[2,3-d]пиримидин-2-амин (B3, 0,13 г, 0,51 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,21 г, 1,5 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,5 мл) продували с помощью Ag в течение 10 мин. Добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,059 г, 0,05 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C при микроволновом излучении в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 10% MeOH/DCM) с получением N-(2-фтор-4-метил-5-(7-метил-2-(метиламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)пиридин-3-сульфонамида (0,11 г, выход 48%) в виде оранжевого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,4 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,82 (m, 2H), 8,10 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,65 (dd, J=4,9 и 8,1 Гц, 1H), 7,23 (d, J=11,2 Гц, 1H), 6,99 (d, J=8,0 Гц, 1H), 2,93 (d, J=4,7 Гц, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,99 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд: 439,2 (M+H<sup>+</sup>).

### Общий способ Q. Сочетание с образованием сульфонамида

Пример 2: 5-хлор-N-(2-фтор-3-(7-метил-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-метоксипиридин-3-сульфонамид

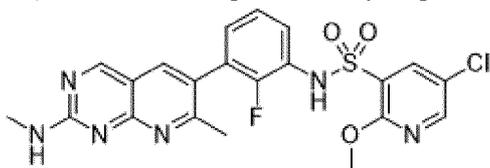


[325] Раствор 2-фтор-3-(7-метил-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)анилина (D3, 0,50 г, 1,7 ммоль) в пиридине (2 мл) добавляли раствор 5-хлор-2-метоксипиридин-3-сульфонилхлорида (F1, 0,44 г, 1,8 ммоль) в пиридине (2 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь

концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 100% EtOAc/гексаны) с получением 5-хлор-N-(2-фтор-3-(7-метил-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-метоксипиридин-3-сульфонамида (0,60 г, выход 71%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд: 506,0 (M+H<sup>+</sup>).

#### Общий способ R. Окисление и замещение

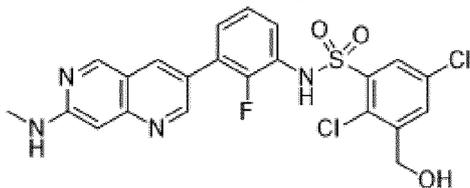
Пример 3: 5-хлор-N-(2-фтор-3-(7-метил-2-(метиламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-метоксипиридин-3-сульфонамид



[326] Раствор 5-хлор-N-(2-фтор-3-(7-метил-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-метоксипиридин-3-сульфонамида (**2**, 0,26 г, 0,52 ммоль) в DCM (2 мл) при 0°C обрабатывали с помощью mCPBA (0,12 г, 0,54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 60 мин. Твердое вещество отфильтровывали и ополаскивали с помощью холодного DCM (25 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в THF (2 мл) и затем добавляли DIEA (0,17 мл, 0,97 ммоль). Добавляли метиламин (33% в EtOH, 0,65 мл, 5,2 ммоль) и реакционную смесь медленно нагревали до к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. NaHCO<sub>3</sub> (водн., 30 мл) и затем раствор экстрагировали с помощью DCM (2×25 мл). Объединенные органические вещества высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали путем колоночной хроматографии с обращенной фазой (от 0 до 100% (0,4% FA)вода/CH<sub>3</sub>CN) с получением 5-хлор-N-(2-фтор-3-(7-метил-2-(метиламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-метоксипиридин-3-сульфонамида (0,13 г, выход 53%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,4 (brs, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,00 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,06 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,92 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,27 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд: 489,0 (M+H<sup>+</sup>).

#### Общий способ S. Восстановление с применением LiAlH<sub>4</sub>

Пример 4: 2,5-дихлор-N-(2-фтор-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-(гидроксиметил)бензолсульфонамид



[327] Метил-2,5-дихлор-3-(N-(2-фтор-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)сульфамойл)бензоат (0,21 г, выход 47%) получали из 3-бром-N-метил-1,6-нафтиридин-7-амина (**B26**, 0,20 г, 0,84 ммоль) и метил-2,5-дихлор-3-(N-(2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфамойл)бензоата (**G17**, 0,42 г, ммоль

0,84) с помощью общего способа Q. MS (ESI) масса/заряд: 535,0 (M+H<sup>+</sup>).

[328] Раствор метил-2,5-дихлор-3-(N-(2-фтор-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)сульфамоил)бензоата (0,10 г, 0,19 ммоль) в THF (2 мл) обрабатывали с помощью LiAlH<sub>4</sub> (0,021 г, 0,56 ммоль) в атмосфере Ar. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили с помощью EtOAc (1 мл) и MeOH (1 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 2 ч. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали путем колоночной хроматографии с обращенной фазой (от 0 до 100% (0,4% FA)вода/CH<sub>3</sub>CN) с получением 2,5-дихлор-N-(2-фтор-3-(7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-(гидроксиметил)бензолсульфонамида (0,02 г, выход 21%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,8 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,51 (t, J=5,6 Гц, 1H), 7,28 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,75 (m, 1H), 4,63 (d, J=5,4 Гц, 2H), 2,87 (d, J=4,9 Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд: 507,0 (M+H<sup>+</sup>).

#### Общий способ Т. Удаление защитной группы с применением TFA

Пример 5: 5-хлор-N-(2,4-дифтор-5-(2-метил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-2-метоксипиридин-3-сульфонамид

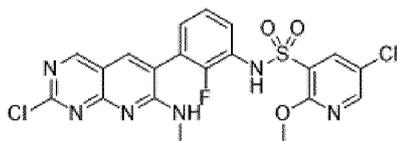


[329] Получали 5-хлор-N-(2,4-дифтор-5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-2-метил-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-2-метоксипиридин-3-сульфонамид (0,14 г, выход 93%) путем осуществления реакции 3-(5-амино-2,4-дифторфенил)-N-(4-метоксибензил)-N,2-диметил-1,6-нафтиридин-7-амин (E7, 0,10 г, 0,24 ммоль) и 5-хлор-2-метоксипиридин-3-сульфонилхлорида (F1, 0,07 г, 0,29 ммоль) с помощью способа Q. MS (ESI) масса/заряд: 626,2 (M+H<sup>+</sup>).

[330] Раствор 5-хлор-N-(2,4-дифтор-5-(7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-2-метил-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-2-метоксипиридин-3-сульфонамида (0,10 г, 0,16 ммоль) в TFA (1,0 мл) перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенное вещество очищали посредством колоночной флеш-хроматографии (от 0 до 100% EtOAc/гексаны) с получением 5-хлор-N-(2,4-дифтор-5-(2-метил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-2-метоксипиридин-3-сульфонамида (0,070 г, выход 84%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,5 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,53 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,08 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,47 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,32 (t, J=8,3 Гц, 1H), 6,89 (d, J=5,7 Гц, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,86 (d, J=4,9 Гц, 3H), 2,32 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд: 506,0 (M+H<sup>+</sup>).

#### Общий способ U. Превращение SMe в Cl

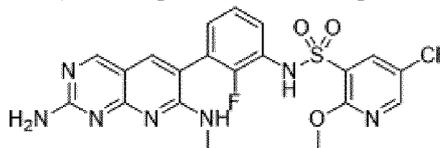
Пример 109A: 5-хлор-N-(3-(2-хлор-7-(метиламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-2-метоксипиридин-3-сульфонамид



[331] Раствор 5-хлор-N-(2-фтор-3-(7-(метиламино)-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-метоксипиридин-3-сульфонамида (0,88 г, 1,7 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (8,5 мл) охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  в течение 10 мин. Затем добавляли по каплям раствор сульфурилхлорида (1,37 мл, 17 ммоль) в DCM (8,5 мл) и обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили с помощью насыщ.  $\text{NaHCO}_3$  (водн.) и затем выливали в 10%  $\text{AcOH}$  (водн.) (25 мл). Раствор экстрагировали с помощью DCM (3x). Объединенные органические вещества высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-хлор-N-(3-(2-хлор-7-(метиламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-2-метоксипиридин-3-сульфонамида (0,36 г, выход 41%) в виде оранжевого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд: 509,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

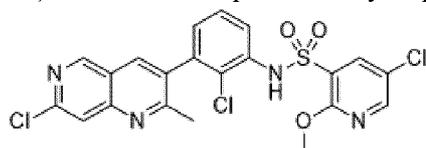
#### Общий способ V. Замещение

Пример 109: N-(3-(2-амино-7-(метиламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-5-хлор-2-метоксипиридин-3-сульфонамид



[332] Смесь 5-хлор-N-(3-(2-хлор-7-(метиламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-2-метоксипиридин-3-сульфонамида (**109A**, 0,25 г, 0,49 ммоль) в  $\text{NH}_4\text{OH}$  (30%, 1,27 мл, 9,8 ммоль) запечатывали и нагревали до  $100^\circ\text{C}$  в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и растворяли в небольшом количестве DMSO и очищали путем колоночной хроматографии с обращенной фазой (от 10 до 100% (0,4% FA)вода/ $\text{CH}_3\text{CN}$ ). Остаток нейтрализовали с помощью насыщ.  $\text{NaHCO}_3$  (водн.) и раствор экстрагировали с помощью DCM (3x). Объединенные органические вещества высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением N-(3-(2-амино-7-(метиламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-5-хлор-2-метоксипиридин-3-сульфонамида (0,14 г, выход 60%) в виде бледно-желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10,3 (brs, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,42 (d,  $J=2,6$  Гц, 1H), 8,02 (d,  $J=2,6$  Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,31 (td,  $J=1,8$  и 7,7 Гц, 1H), 7,16 (t,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,62 (s, 2H), 6,39 (q,  $J=4,5$  Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,71 (d  $J=4,5$  Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд: 490,0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Получение примера 121A: 5-хлор-N-(2-хлор-3-(7-хлор-2-метил-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-2-метоксипиридин-3-сульфонамида

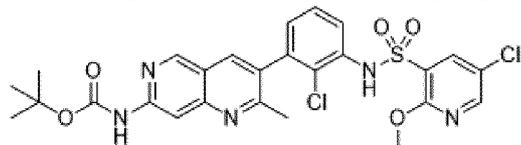


[333] С применением общего способа Р получали 5-хлор-N-(2-хлор-3-(7-хлор-2-

метил-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-2-метоксипиридин-3-сульфонамид (1,5 г, выход 96%) из 7-хлор-2-метил-1,6-нафтиридин-3-илтрифторметансульфоната (**B23**) и 5-хлор-N-(2-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-2-метоксипиридин-3-сульфонамида (**G21**).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,24 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,01 (d, J=6,6 Гц, 2H), 7,33 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,05 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,57 (d, J=7,3 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

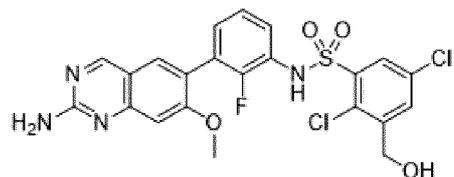
#### Общий способ W. Реакция Бухвальда

Пример **121B**: трет-бутил-(3-(2-хлор-3-((5-хлор-2-метоксипиридин)-3-сульфонамидо)фенил)-2-метил-1,6-нафтиридин-7-ил)карбамат



[334] Смесь 5-хлор-N-(2-хлор-3-(7-хлор-2-метил-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-2-метоксипиридин-3-сульфонамида (**121A**, 0,50 г, 0,98 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,96 г, 2,9 ммоль) и трет-бутилкарбамата (0,17 г, 1,5 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) дегазировали с помощью Ag в течение 3 мин. Добавляли tBuBrettPhos Pd G3 (0,042 г, 0,05 ммоль) и смесь дегазировали снова с помощью Ag в течение 2 мин. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и разбавляли с помощью EtOAc (20 мл). Смесь фильтровали через слой целита и промывали с помощью EtOAc (10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 50% MeOH/DCM) с получением трет-бутил-(3-(2-хлор-3-((5-хлор-2-метоксипиридин)-3-сульфонамидо)фенил)-2-метил-1,6-нафтиридин-7-ил)карбамата (0,54 г, выход 93%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд: 590,2 (M+H<sup>+</sup>).

#### Общий способ X. Удаление защитной группы с применением K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>



[335] Получали 3-(N-(3-(2-амино-7-метоксихиназолин-6-ил)-2-фторфенил)сульфамойл)-2,5-дихлорбензилацетат (0,16 г, выход 29%) путем осуществления реакции 2,5-дихлор-3-(N-(2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)сульфамойл)бензилацетата (**G24**, 0,65 г, 0,012 ммоль) и 6-бром-7-метоксихиназолин-2-амина (**B41**, 0,25 г, 0,098 ммоль) с помощью способа P.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,68 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,17-7,28 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 6,80 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд: 565,0 (M+H<sup>+</sup>).

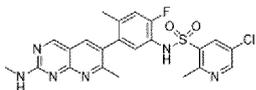
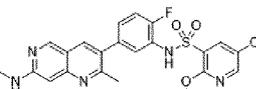
[336] Раствор 3-(N-(3-(2-амино-7-метоксихиназолин-6-ил)-2-фторфенил)сульфамойл)-2,5-дихлорбензилацетата (0,16 г, 0,028 ммоль) в MeOH (5,0 мл) обрабатывали с помощью K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,16 г, 0,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали

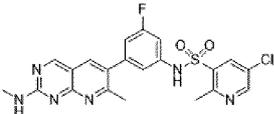
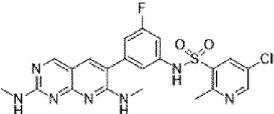
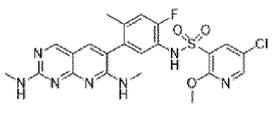
при к. т. в течение 4 ч. и затем концентрировали при пониженном давлении. неочищенное вещество подкисляли с помощью лимонной кислоты (рН: 4~5) с получением твердого осадка. Твердые вещества фильтровали и затем растирали в  $\text{CH}_3\text{CN}$  с получением N-(3-(2-амино-7-метоксихиназолин-6-ил)-2-фторфенил)-2,5-дихлор-3-

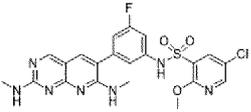
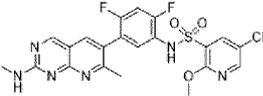
(гидроксиметил)бензолсульфонамида (0,075 г, выход 57%) в виде грязно-белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,6 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,8 (brs, 1H), 7,80 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,78 (brs, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,18 (brs, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,79 (s, 2H), 5,73 (t,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,60 (d,  $J=5,6$  Гц, 2H), 3,75 (s, 3H); LCMS (ES) масса/заряд 523,23 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

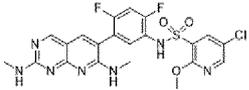
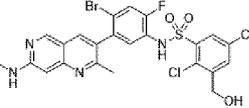
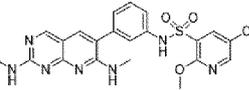
[337] С применением вышеприведенных общих способов P-X получали следующие соединения (примеры) в таблице I.

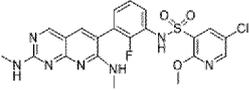
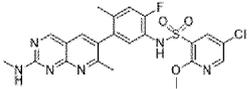
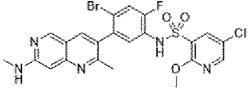
**Таблица I.**

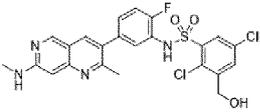
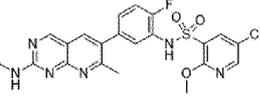
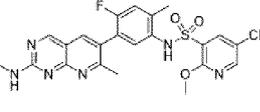
№ прим.	SM	Продукт	Способ	Выход (%)	$^1\text{H}$ ЯМР (400 или 500 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ): $\delta$	MS (m/z: $\text{M} + \text{H}^+$ )
6	B3 G8		P	33	9,00 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,52 (dd, $J=2,4$ и 8,2 Гц, 1H), 7,37 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,13 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 6,88 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,85 (d, $J=4,7$ Гц, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,89 (s, 3H).	486,2
7	E3 F1		Q и T	72	10,6 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,53 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,11 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J=7,6$ Гц, 2H),	488,0

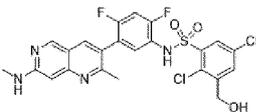
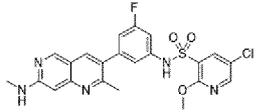
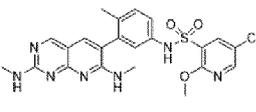
					6,57 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,44 (s, 3H). NH отсутствует	
8	B3 G7		P	48	9,00 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,83 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,68 (d, J=5,8 Гц, 1H), 7,57 (m, J=2,3 и 8,2 Гц, 1H), 7,39 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,92 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,82 (m, 2H), 2,85 (t, J=4,8 Гц, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).	472,0
9	B15 G7		P	51	8,53 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,88 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,60 (dd, J=2,3 и 8,2 Гц, 1H), 7,40 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,82-6,82 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 2,80 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,77 (d, J=4,5 Гц, 3H), 2,51 (s, 3H).	487,2
10	B15 G4		P	23	10,3 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,51 (d, J=2,6 Гц, 1H),	518,2

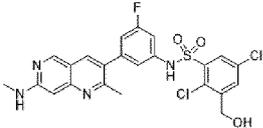
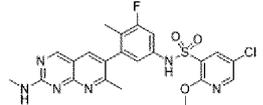
					8,06 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,19 (d, J=11,4 Гц, 1H), 6,96 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,97 (m, 3H), 2,88 (m, 4H), 2,84 (d, J=4,6 Гц, 3H), 2,02 (m, 3H).	
11	B15 G9		P	52	10,9 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,53 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,32 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,96 (m, 3H), 6,60 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,88 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,84 (d, J=4,6 Гц, 3H).	504,2
12	B3 G5		P	25	10,5 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,51 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,07 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,79 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,45 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,32 (t, J=8,3 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,93 (d, J=4,7 Гц, 3H), 2,34 (s, 3H).	507,0

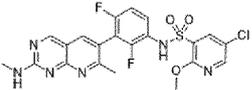
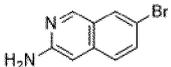
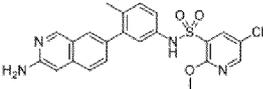
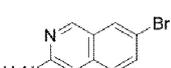
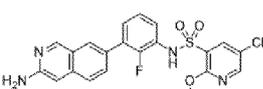
13	B15 G5		P	40	8,60 (s, 1H), 8,23 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,99 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,02 (t, J=10,3 Гц, 1H), 6,42 (s, 1H), 3,80 (m, 3H), 2,88 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,84 (d, J=4,6 Гц, 3H). NH отсутствует	522,2
14	E8 F12		Q, S и T	90	11,0 (brs, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,90 (m, 3H), 7,39 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). NH и OH отсутствуют	601,0
15	B15 G3		P	71	10,6 (brs, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,47 (t, J=2,6 Гц, 1H), 8,22 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,14 (m, 3H), 7,00 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 3,97 (m, 3H), 2,88 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,86 (d, J=4,6 Гц,	486,2

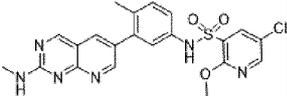
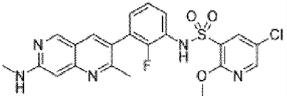
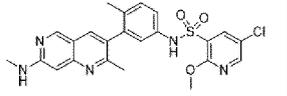
					3H).	
16	B15 G13		P	39	10,4 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,47 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,10 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,36 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,14-7,24 (m, 3H), 6,44 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,88 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,82 (d, J=4,5 Гц, 3H).	504,2
17	B3 G4		P	87	10,4 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,51 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,04 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,22 (d, J=11,3 Гц, 1H), 7,04 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,96 (m, 3H), 2,92 (d, J=4,7 Гц, 3H), 2,51 (t, J=2,2 Гц, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,98 (s, 3H).	503,2
18	E8 F1		Q И T	63	10,6 (brs, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,33 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,51 (brs, 1H), 7,22 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,80 (d,	568,0

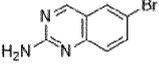
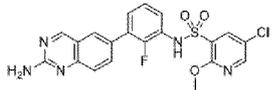
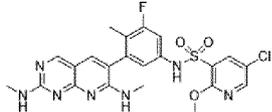
					J=5,7 Гц, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,83 (d, J=4,9 Гц, 3H), 2,20 (s, 3H).	
19	E3 F12		Q, S и T	69	10,8 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,75 (t, J=6,1 Гц, 1H), 4,62 (d, J=5,6 Гц, 2H), 2,85 (d, J=4,9 Гц, 3H), 2,35 (s, 3H).	521,0
20	D13 F1		Q	22	10,5 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,51 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,09 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,32 (m, 3H), 3,93 (s, 3H), 2,92 (d, J=3,4 Гц, 3H), 2,40 (s, 3H).	489,3
21	D14 F1		Q	20	10,0 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,52 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,02 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,77 (brs, 1H), 7,24 (d, J=10,4 Гц, 1H), 6,97 (d,	503,2

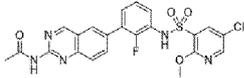
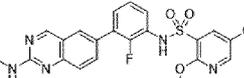
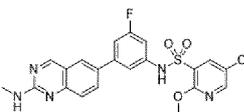
					J=7,3 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,92 (d, J=4,6 Гц, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).	
22	E1 F1		Q, S и T	74	10,7 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,81 (t, J=3,4 Гц, 2H), 7,48 (t, J=9,8 Гц, 1H), 7,25 (t, J=8,2 Гц, 1H), 6,89 (d, J=5,6 Гц, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,76 (t, J=5,7 Гц, 1H), 4,62 (d, J=5,5 Гц, 2H), 2,85 (d, J=4,9 Гц, 3H), 2,29 (s, 3H).	539,0
23	E4 F1		Q и T	41	11,0 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,53 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,34 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,28 (brs, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,56 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,44 (s, 3H). NH отсутствует	488,0
24	B15 G11		P	44	10,5 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,49 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,18 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H),	500,0

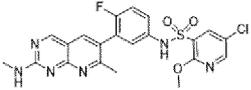
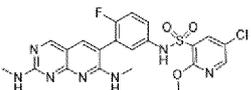
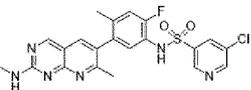
					7,20 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,15 (brs, 1H), 7,09 (dd, J=2,4 и 8,3 Гц, 1H), 6,88 (d, J=2,3 Гц, 1H), 6,07 (d, J=5,5 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,88 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,83 (d, J=4,6 Гц, 3H), 1,96 (s, 3H).	
25	E4 F12		Q, S и T	43	11,3 (s, 1H), 9,00 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,06 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,83 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,98 (d, J=10,4 Гц, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,43 (s, 3H). NH и OH отсутствуют	521,0
26	D15 F1		Q	20	9,10 (s, 1H), 8,51 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,24 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,7 (brs, 1H), 6,96 (d, J=12,6 Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,91 (d, J=4,4 Гц, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,82	503,2

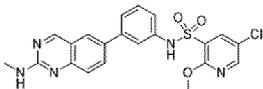
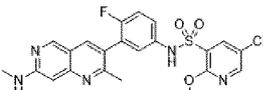
					(s, 3H).	
27	C3 H3		P	14	10,4 (brs, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,42 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,95 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,78 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,17 (t, J=8,8 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,85 (d, J=4,7 Гц, 3H), 2,09 (s, 3H).	507,0
28	G11 		P	51	10,4 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,50 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,19 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,31 (dd, J=1,8 и 8,6 Гц, 1H), 7,18 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,00 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,00 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).	451,0
29	G13 		P	40	10,4 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,50 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,09 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,59 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,48 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,63 (s,	459,0

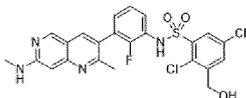
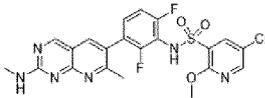
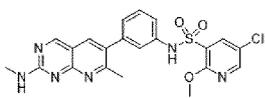
					1H), 6,08 (s, 2H), 3,92 (s, 3H).	
30	B13 G11		P	23	10,5 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,71 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,50 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,21 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,12 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,85 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,23 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,06 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,94 (d, J=4,7 Гц, 3H), 2,17 (s, 3H).	471,0
31	E5 F1		Q и Т	61	10,5 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,52 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,30 (d, J=17,3 Гц, 1H), 8,05 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). NH отсутствует	488,0
32	E10 F1		Q и Т	74	10,6 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,49 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,18 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,26 (d, J=8,3 Гц,	484,0

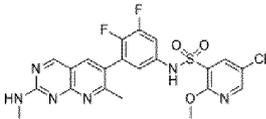
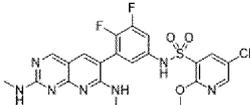
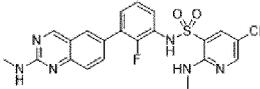
					1H), 7,09 (m, 1H), 6,99 (d, J=2,3 Гц, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,96 (s, 3H). NH отсутствует	
33	G13 		P	45	10,4 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,50 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,09 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,70-7,73 (m, 1H), 7,49 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,41 (t, J=7,1 Гц, 1H), 7,23-7,32 (m, 2H), 7,00 (s, 2H), 3,91 (s, 3H).	460,0
34	B15 G10		P	64	10,7 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,45 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,20 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,89 (dd, J=2,2 и 11,2 Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,90 (m, 3H), 2,80 (d, J=4,7 Гц, 3H), 2,75 (d, J=4,5 Гц, 3H), 1,78 (s, 3H).	518,2

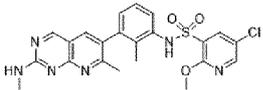
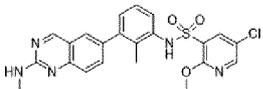
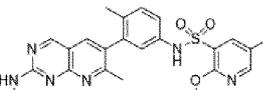
35	B9 G13		P	24	10,8 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,51 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,11 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,98 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,88 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,27-7,36 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).	502,0
36	B24 G13		P	31	10,4 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,51 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,10 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (dd, J=1,9 и 9,0 Гц, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,42 (t, J=7,3 Гц, 1H), 7,23-7,31 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,91 (d, J=4,7 Гц, 3H).	474,0
37	B24 G9		P	75	10,9 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,50 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,39 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,99 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,87 (dd, J=2,2 и 8,8 Гц, 1H), 7,54	474,0

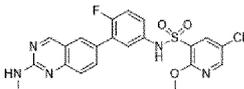
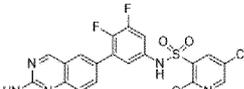
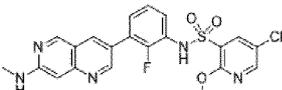
					(m, 2H), 7,29 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,91 (d, J=4,7 Гц, 3H).	
38	B3 G12		P	44	10,6 (brs, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,49 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,19 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80 (brs, 1H), 7,27 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).	489,1
39	B15 G12		P	44	10,5 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,44 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,13 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,09-7,17 (m, 3H), 6,97 (dd, J=2,6 и 6,4 Гц, 1H), 6,47 (d, J=5,5 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,80 (d, J=4,7 Гц, 3H), 2,76 (d, J=4,5 Гц, 3H).	504,0
42	B3 G2		P	5	10,5 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,86 (d, J=2,3 Гц, 1H),	473,0

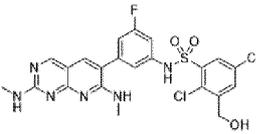
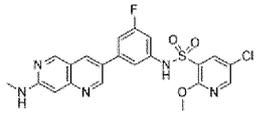
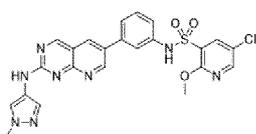
					8,69 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,09 (t, J=2,1 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,64 (d, J=5,8 Гц, 1H), 7,17 (d, J=11,2 Гц, 1H), 6,94 (d, J=8,0 Гц, 1H), 2,85 (d, J=4,7 Гц, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,92 (s, 3H).	
43	B24 G3		P	45	10,6 (brs, 1H), 9,10 (brs, 1H), 8,47 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (dd, J=2,0 и 8,8 Гц, 1H), 7,55 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,35 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,08 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,91 (d, J=4,4 Гц, 3H).	456,2
44	C2 H4		P и T	37	10,6 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,51 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,21 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,27 (t, J=9,1 Гц, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,89	488,0

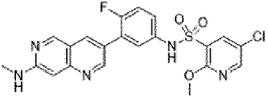
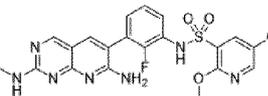
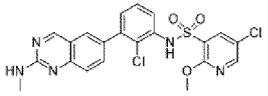
					(m, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,84 (m, 3H), 2,24 (s, 3H).	
45	E5 F12		Q, S и T	54 42	10,7 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,12 (brs, 1H), 6,84 (d, J=5,8 Гц, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,58 (d, J=5,6 Гц, 2H), 2,84 (d, J=4,9 Гц, 3H), 2,22 (s, 3H). NH и OH отсутствуют	521,0
46	D17 F1		Q	6	10,4 (brs, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,03 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,80 (brs, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).	507,2
47	D33 F1		Q	8	10,6 (brs, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70 (brs, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,13	471,1

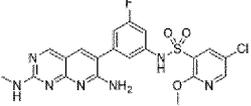
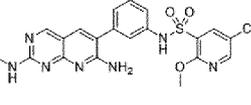
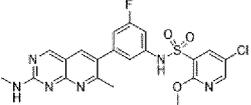
					(m, 3H), 3,97 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).	
48	D34 F1		Q	50	10,9 (brs, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,52 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,29 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,8 (brs, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).	507,2
49	C5 H5		P	28	10,8 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,46 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,21 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,58 (d, J=5,4 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,80 (d, J=4,7 Гц, 3H), 2,75 (d, J=4,5 Гц, 3H).	522,0
50	B24 G16		P	47	10,5 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,77 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,73 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,23-7,35 (m,	473,0

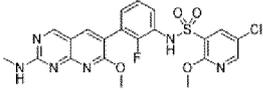
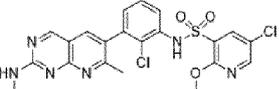
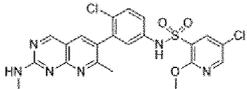
					3H), 3,18 (s, 3H), 3,17 (s, 3H).	
51	D18 F1		Q	12	10,0 (brs, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,51 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,96 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,7 (brs, 1H), 7,23 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,08 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,91 (brs, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,86 (s, 3H).	485,1
52	D16 F1		Q	42	9,90 (brs, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,52 (d, J=4,8 Гц, 1H), 8,03 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,40 (brm, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,99 (d, J=7,6 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).	470,1
53	D19 F1		Q	23	10,4 (brs, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,47 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,14 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,7 (brs, 1H), 7,21 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,06 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H),	485,2

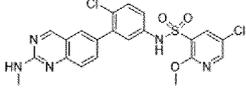
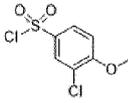
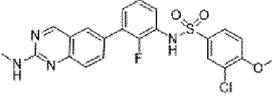
					3,96 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,8 (s, 3H), 1,90 (s, 3H).	
54	D20 F1		Q	41	10,6 (brs, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,49 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,22 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,21 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,56 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,50 (brs, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,91 (s, 3H).	474,2
55	D22 F1		Q	41	10,8 (brs, 1H), 9,2 (brs, 1H), 8,51 (d, J=2,40 Гц, 1H), 8,32 (d, J=2,40 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,72 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,90 (s, 3H).	492,1
56	B26 G13		P	58	10,5 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,80 (t, J=2,1 Гц, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,10 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 6,60 (s, 1H),	474,0

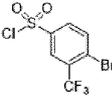
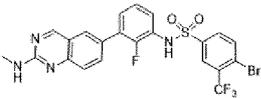
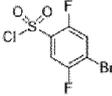
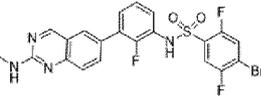
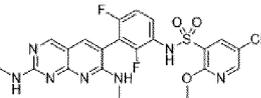
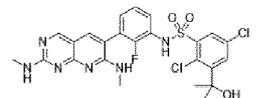
					3,92 (s, 3H), 2,86 (d, J=4,9 Гц, 3H).	
57	B15 G19		Р и S	4	8,53 (s, 1H), 7,96 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,81 (s, 3H), 6,53 (d, J=5,6 Гц, 1H), 5,66 (m, 1H), 4,52 (d, J=5,6 Гц, 2H), 2,80 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,76 (d, J=4,5 Гц, 3H). NH отсутствует	537,2
58	B26 G9		P	19	11,0 (s, 1H), 8,99 (m, 2H), 8,50 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,41 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,38 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,87 (d, J=4,9 Гц, 3H). NH отсутствует	474,0
59	B21 G3		P	10	10,1 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,37 (d, J=2,5 Гц, 2H), 8,19 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,29-7,39 (m, 4H), 7,04 (d,	523,1

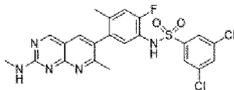
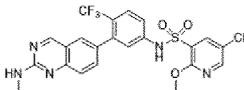
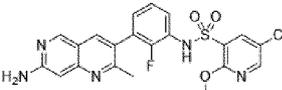
					J=8,0 Гц, 1H), 3,89 (m, 3H), 3,81 (s, 3H).	
60	B26 G12		P	20	10,6 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,81 (t, J=2,1 Гц, 1H), 8,50 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,25 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,28-7,36 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,87 (d, J=4,9 Гц, 3H).	474,0
61	B16 G13		P	24	10,3 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,42 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,03 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,13 (m, 3H), 6,41 (brs, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,78 (d, J=4,7 Гц, 3H).	490,0
62	D23 F1		Q	41	10,3 (brs, 1H), 9,10 (brs, 1H), 8,49 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,06 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,76 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,62 (dd, J=2,0 и 8,8 Гц, 1H), 7,51 (m, 1H),	490,1

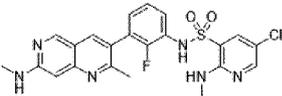
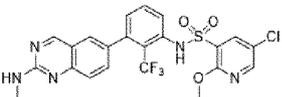
					7,36 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 2,90 (d, J=4,4 Гц, 3H).	
63	B16 G9		P	29	10,8 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,43 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,24 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,86 (m, 2H), 6,53 (brs, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,78 (d, J=4,7 Гц, 3H).	490,0
64	B16 G3		P	31	10,6 (brs, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,40 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,16 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,27 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,05 (t, J=7,1 Гц, 2H), 6,41 (brs, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,78 (d, J=4,7 Гц, 3H).	472,0
65	B3 G9		P	21	10,9 (brs, 1H), 9,10 (m, 1H), 8,51 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,32 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,7 (brs, 1H), 7,02 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,95 (m, 2H), 3,96	490,0

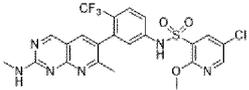
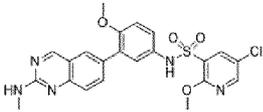
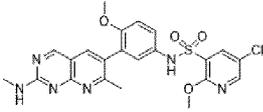
					(s, 3H), 2,90 (d, J=4,4 Гц, 3H), 2,35 (s, 3H).	
66	B32 G13		P	46	10,4 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,52 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,08 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,35 (t, J=7,5 Гц, 1H), 7,24 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,91 (d, J=4,7 Гц, 3H).	505,0
67	D26 F1		Q	25	10,4 (brs, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,49 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,97 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,70 (brs, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,91 (d, J=4,0 Гц, 3H), 2,15 (s, 3H).	505,1
68	D25 F1		Q	5	10,8 (brs, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,51 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,22 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,6 (brs, 1H), 7,50 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,19 (dd, J=2,4 и 8,8 Гц, 1H), 7,09	505,2

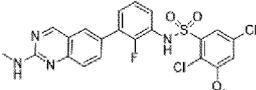
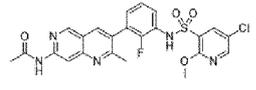
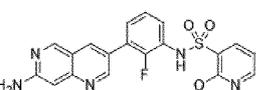
					(d, J=2,4 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,92 (d, J=3,6 Гц, 3H), 2,16 (s, 3H).	
69	D27 F1		Q	47	10,8 (brs, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,51 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,26 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,70 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,62 (dd, J=2,0 и 10,8 Гц, 1H), 7,5 (brs, 1H), 7,46 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,18 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,13 (dd, J=2,8 и 8,8 Гц, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,91 (d, J=4,4 Гц, 3H).	490,1
70	D28 		Q	45	10,2 (brs, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,53 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,5 (brs, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,32 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,25 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,91 (d, J=4,8 Гц, 3H).	473,1

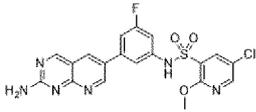
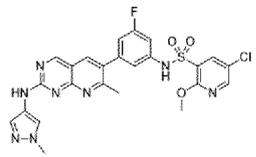
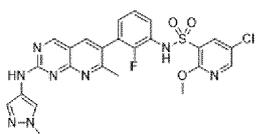
71	D28 		Q	25	10,6 (brs, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,15 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,65 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,26 (m, 2H), 2,91 (d, J=4,4 Гц, 3H).	555,1 557,1
72	D28 		Q	26	10,8 (brs, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,50 (brm, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 2,91 (d, J=4,4 Гц, 3H).	523,1 525,1
73	C5 H3		P	6	10,3 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,97 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,17 (brs, 1H), 6,99 (brs, 1H), 6,52 (brs, 1H), 3,81 (m, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,75 (s, 3H).	522,2
74	C5 H8		P	17	10,6 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,01 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,81 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H),	565,2

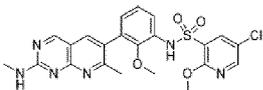
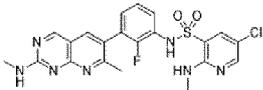
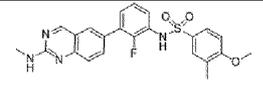
					7,25 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,12 (m, 3H), 6,39 (m, 1H), 5,60 (s, 1H), 2,80 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,75 (d, J=4,5 Гц, 3H), 1,52 (s, 6H).	
75	B3 G6		P	36	9,00 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,19 (d, J= 11,3 Гц, 1H), 6,89 (d, J=7,9 Гц, 1H), 2,85 (d, J=4,7 Гц, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,92 (s, 3H). NH отсутствует	506,0
76	D24 F1		Q	17	11,2 (brs, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,52 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,31 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,72 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,30 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,91 (d, J=4,4 Гц, 3H).	524,2
77	B28 G13		P и T	18	10,4 (brs, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,43 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,95 (d, J=2,6 Гц,	474,0

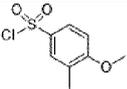
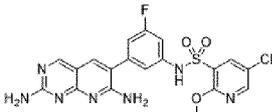
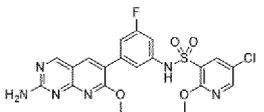
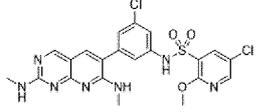
					1H), 7,87 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,27 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).	
78	B29 G16		P	22	10,5 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,33 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,41 (td, J=2,1 и 7,6 Гц, 1H), 7,28 (m, 2H), 6,87 (d, J=5,6 Гц, 1H), 6,72 (q, J=4,7 Гц, 1H), 6,53 (s, 1H), 2,90 (d, J=4,6 Гц, 3H), 2,85 (d, J=4,9 Гц, 3H), 2,14 (s, 3H).	487,0
79	D21 F1		Q	3	10,3 (brs, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,06 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,6 (brs, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,26 (d, J=8,0 Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,91 (d, J=4,8 Гц, 3H).	524,2

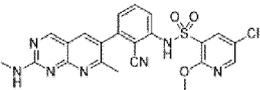
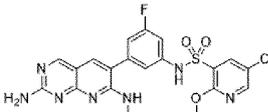
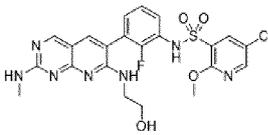
80	D29 F1		Q	12	<p>11,2 (brs, 1H),  9,08 (s, 1H), 8,50  (d, J=2,8 Гц, 1H),  8,28 (d, J=2,4 Гц,  1H), 7,91 (s, 1H),  7,76 (d, J=8,4 Гц,  1H), 7,6 (brs, 1H),  7,33 (d, J=8,4 Гц,  1H), 7,07 (s, 1H),  3,93 (s, 3H), 2,92  (d, J=3,6 Гц, 3H),  2,07 (s, 3H).</p>	539,2
81	D30 F1		Q	24	<p>10,2 (brs, 1H),  9,11 (s, 1H), 8,48  (d, J=2,8 Гц, 1H),  8,13 (d, J=2,4 Гц,  1H), 7,71 (d,  J=2,0 Гц, 1H),  7,67 (dd, J=2,0 и  8,4 Гц, 1H), 7,48  (d, J=8,8 Гц, 1H),  7,4 (brs, 1H), 7,08  (d, J=2,0 Гц, 1H),  7,03 (m, 2H), 4,00  (s, 3H), 3,71 (s,  3H), 2,91 (d,  J=4,4 Гц, 3H).</p>	486,2
82	D2 F1		Q	9	<p>10,3 (brs, 1H),  9,07 (s, 1H), 8,49  (d, J=2,4 Гц, 1H),  8,09 (d, J=2,4 Гц,  1H), 7,74 (s, 1H),  7,7 (brs, 1H), 7,12  (dd, J=2,4 и 8,8</p>	501,2

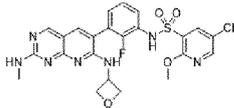
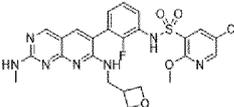
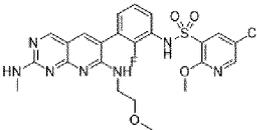
					Гц, 1H), 7,02 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,89 (d, J=2,4 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 2,91 (d, J=4,0 Гц, 3H), 2,17 (s, 3H).	
83	D28 F3		Q	10	11,9 (brs, 1H), 10,67 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,72 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,47 (d, J=2,4 Гц, 2H), 7,4 (brs, 1H), 7,23 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,90 (d, J=4,8 Гц, 3H).	507,2
84	E11 F1		Q	92	10,8 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,52 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,04 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).	516,0
85	B33 G13		Р и Т	10	10,4 (brs, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,42 (t, J=2,3 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,02 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,19 (s,	460,0

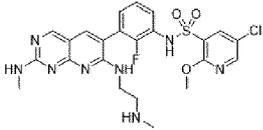
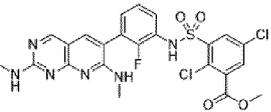
					1H), 6,66 (s, 1H), 6,39 (s, 2H), 3,84 (s, 3H).	
86	B34 G9		P	33	11,0 (brs, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,08 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,49 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,39 (d, J=2,6 Гц, 2H), 7,41 (s, 2H), 7,36 (d, J=10,0 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,95 (d, J=10,3 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H).	461,0
87	B6 G9		P	57	10,9 (brs, 1H), 10,0 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,44 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,26 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,89-6,97 (m, 3H), 3,89 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,34 (s, 3H)	555,2
88	B6 G13		P	61	10,4 (s, 1H), 10,0 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,44 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,96 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,33	555,2

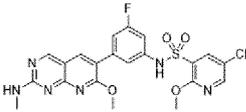
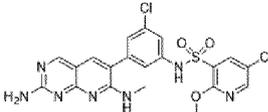
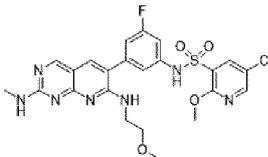
					(m, 1H), 7,22 (m, 2H), 3,88 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,13 (s, 3H)	
89	B5 G15		Р и R	26	9,90 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,51 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,38 (dd, J=1,7 и 8,0 Гц, 1H), 7,20 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,13 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,91 (d, J=4,7 Гц, 3H), 2,07 (s, 3H).	501,0
90	B36 G16		P	61	10,5 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,33 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,69 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,30 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,25 (t, J=6,9 Гц, 1H), 6,73 (d, J=5,4 Гц, 1H), 2,92 (d, J=4,5 Гц, 3H), 2,90 (d, J=4,6 Гц, 3H), 2,16 (s, 3H).	488,2
91	D28		Q	78	10,1 (brs, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,84	453,1

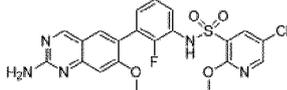
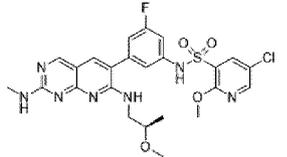
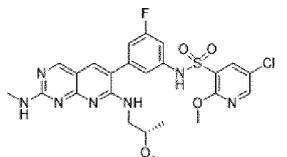
					(s, 1H), 7,69 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,59 (dd, J=2,4 и 8,4 Гц, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,5 (brs, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,08 (d, J=8,8 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,90 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,15 (s, 3H).	
92	B37 G9		P	7	10,9 (brs, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,46 (brs, 1H), 8,27 (brs, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,94 (brs, 1H), 6,89 (m, 2H), 6,7 (s, 2H), 6,5 (brs, 2H), 3,94 (s, 3H).	476,1
93	B39 G9		P	6	10,8 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,08 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,91 (d, J=10,0 Гц, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,94 (s, 3H).	491,0
94	D31 F1		Q	7	10,9 (brs, 1H), 8,60 (brs, 1H), 8,49 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,26 (d, J=2,0 Гц, 1H),	520,1

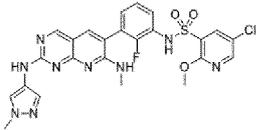
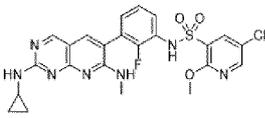
					7,45 (s, 1H), 7,2 (brs, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,57 (d, J=4,0 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,87 (d, J=4,4 Гц, 3H), 2,82 (d, J=4,8 Гц, 3H)	
95	D9 F1		Q и R	27	9,11 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,05 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,33 (s, 2H), 6,67 (brs, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,93 (d, J=4,7 Гц, 3H), 2,39 (s, 3H).	496,1
96	B38 G9		P	12	10,9 (brs, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,51 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,30 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,93 (m, 3H), 6,70 (brs, 2H), 6,60 (brs, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,82 (d, J=4,0 Гц, 3H).	490,0
97	B17 G13		P	46	10,3 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,42 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,04 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,30 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,13-7,19	534,2

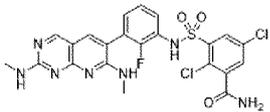
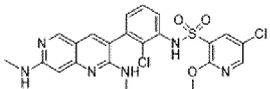
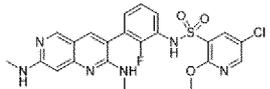
					(m, 3H), 6,22 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,84-3,84 (m, 3H), 3,37- 3,40 (m, 4H), 2,80 (d, J=4,7 Гц, 3H).	
98	B18 G13		P	23	10,01 (brs, 1H), 8,49 (brs, 1H), 8,37 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,00 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,59 (brs, 1H), 7,26 (t, J=7,2 Гц, 2H), 7,13 (t, J=7,9 Гц, 1H), 4,74 (brm, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,85 (m, 3H), 3,50 (d, J=10,1 Гц, 1H), 3,42 (s, 1H), 2,86 (d, J=4,8 Гц, 3H)- два NH отсутствуют: высокая темп. ЯМР (при 70°C).	546,2
99	B19 G13		P	26	Усложненный ЯМР вследствие атропоизомеров	560,2
100	B35 G13		P	27	10,3 (s, 1H), 8,56 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,42 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,03 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,30	548,2

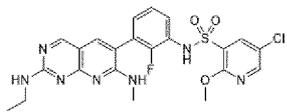
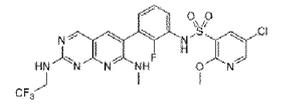
					(t, J=7,7 Гц, 1H), 7,18 (t, J=7,8 Гц, 2H), 7,12 (t, J=7,1 Гц, 1H), 6,21 (brs, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,46 (s, 2H), 3,35 (t, J=6,2 Гц, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,80 (d, J=4,7 Гц, 3H).	
101	B20 G13		P	36	8,64 (brs, 1H), 8,25 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,05 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,27 (brs, 1H), 7,19 (t, J=8,2 Гц, 1H), 6,92 (t, J=8,2 Гц, 1H), 6,64 (brm, 1H), 6,59 (brs, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,69 (brm, 2H), 3,06 (brm, 2H), 2,86 (d, J=4,7 Гц, 3H), 2,57 (s, 3H). два NH отсутствуют	547,2
102	D36 F12		Q	18	10,8 (brs, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,03 (t, J=6,0 Гц, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,27 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,44 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,80 (d,	565,0

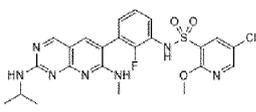
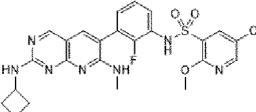
					J=4,7 Гц, 3H), 2,75 (d, J=4,5 Гц, 3H).	
103	B32 G9		P	20	10,8 (brs, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,51 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,31 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,7 (brs, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,10 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,92 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,96 (s, 3H) 2,91 (d, J=4,4 Гц, 3H).	504,9
104	D37 F1		Q	31	10,9 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,7 (s, 2H), 6,6 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,81 (d, J=3,6 Гц, 3H).	505,8
105	D38 F1		Q	32	10,9 (brs, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,52 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,32 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,3 (brs, 1H), 6,95 (m, 3H), 6,5 (brs, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,54 (m, 2H), 3,45	548,0

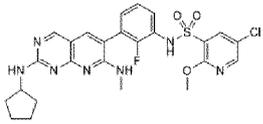
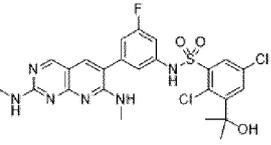
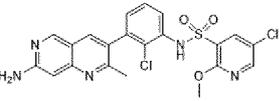
					(m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,85 (brs, 3H).	
106	B41 G13		P	16	10,3 (brs, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,50 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,06 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,79 (brs, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,74 (s, 3H).	489,9
107	D39 F1		Q	28	11,0 (brs, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,51 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,33 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,24 (brs, 1H), 6,94-6,02 (m, 3H), 6,27 (brs, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,86 (d, J=4,0 Гц, 3H), 1,07 (d, J=6,0 Гц, 3H).	561,9
108	D40 F1		Q	46	11,0 (brs, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,51 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,32 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,24 (br s, 1H),	562,1

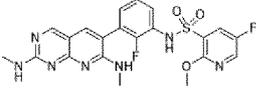
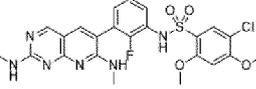
					6,97 (m, 3H), 6,26 (brs, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,56 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,87 (d, J=4,0 Гц, 3H), 1,07 (d, J=6,0 Гц, 3H).	
110	109A 		V	53	10,3 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,42 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,03 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,97 (br s, 1H), 7,49 (brs, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,32 (td, J=1,9 и 7,7 Гц, 1H), 7,19 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,51 (brm, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,79 (d, J=4,5 Гц, 3H)	570,2
111	109A 		V	24	10,4 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,83 (m, 4H), 0,71 (m, 2H),	530,2

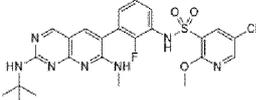
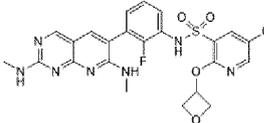
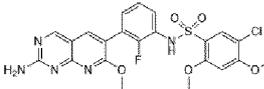
					0,50 (m, 2H).	
112	B15 G20		Р и Т	36	10,8 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,85 (brm, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,30 (brm, 1H), 7,21 (brm, 3H), 6,49 (brm, 1H), 2,88 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,85 (d, J=4,5 Гц, 3H).	550,0
113	B51 G21		Р и Т	47	10,2 (brs, 1H), 8,49 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,07 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,23 (dd, J=1,9 и 7,2 Гц, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,98 (brm, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,80 (d, J=4,7 Гц, 6H).	519,0
114	B51 G13		Р и Т	60	10,4 (s, 1H), 8,48 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,09 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,36 (dt, J=1,9 и 7,6 Гц, 1H), 7,24 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,42	503,2

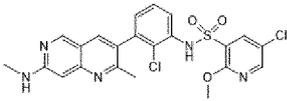
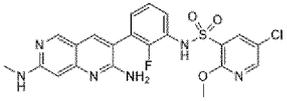
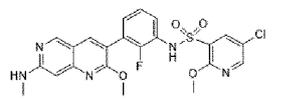
					(m, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,12 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,79 (d, J=4,8 Гц, 6H).	
115	109A EtNH2		V	38	10,3 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,42 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,03 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,31 (dt, J=1,9 и 7,7 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,18 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,46 (brs, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,31 (m, 2H), 2,75 (d, J=4,6 Гц, 3H), 1,09 (t, J=7,1 Гц, 3H).	518,2
116	109A 		V	16	10,3 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,42 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,03 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,32 (td, J=1,7 и 7,6 Гц, 1H), 7,18 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,12 (t, J=6,9 Гц, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,13-4,20 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,75 (d, J=4,5 Гц, 3H).	572,2

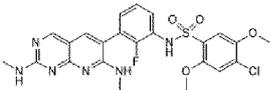
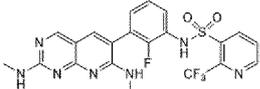
117	109A 		V	25	10,3 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,42 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,02 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,30 (dt, J=1,8 и 7,6 Гц, 1H), 7,17 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,11 (t, J=6,9 Гц, 1H), 7,02 (brs, 1H), 6,36 (brs, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,73 (d, J=4,5 Гц, 3H), 1,11 (d, J=6,5 Гц, 6H).	532,2
118	109A 		V	23	10,3 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,42 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,02 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,48 (brs, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,30 (dt, J=1,7 и 7,6 Гц, 1H), 7,17 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,74 (d, J=4,5 Гц, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,58 (m, 2H).	544,2

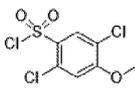
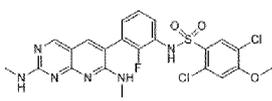
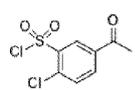
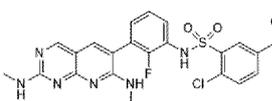
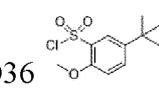
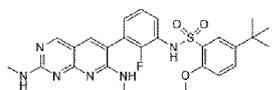
119	109A 		V	32	10,3 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,42 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,02 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,30 (dt, J=1,8 и 7,6 Гц, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,11 (t, J=7,0 Гц, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,73 (d, J=4,5 Гц, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,41-1,50 (m, 4H)	558,2
120	D41 F14		Q	10	11,14 (brs, 1H), 8,59 (brs, 1H), 8,09 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,05 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,22 (brs, 1H), 6,94 (m, 3H), 6,62 (brm, 1H), 5,69 (s, 1H), 2,86 (d, J=4,4 Гц, 3H), 2,83 (d, J=4,4 Гц, 3H), 1,58 (s, 6H).	565,1
121	121B		T	20	10,3 (brs, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,50 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,97 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H),	490,0

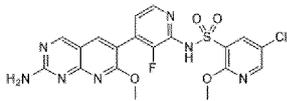
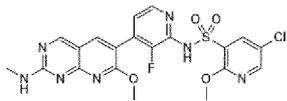
					7,45 (m, 2H), 7,30 (t, J=4,7 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,30 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).	
122	D36 F4		Q	57	10,4 (brs, 1H), 8,60 (brs, 1H), 8,45 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,03 (dd, J=2,8 и 7,2 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,36 (td, J=1,6 и 7,6 Гц, 1H), 7,16-7,25 (m, 3H), 6,43 (brs, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,87 (d, J=4,4 Гц, 3H), 2,81 (d, J=4,4 Гц, 3H).	488,2
123	D36 F15		Q	16	9,92 (brs, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,35 (t, J=6,4 Гц, 1H), 7,19 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,10 (brm, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,69 (brm, 2H), 6,44 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,80 (d, J=4,0 Гц, 3H).	519,1

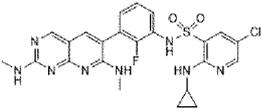
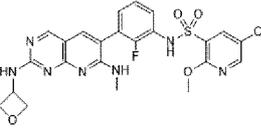
124	109A 		V	28	10,4 (brs, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,39 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,02 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,29 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,14 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,33 (d, J=5,5 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,74 (d, J=4,5 Гц, 3H), 1,37 (s, 9H).	546,2
125	D36 F5 		Q и V	6	10,5 (brs, 1H), 8,59 (brs, 1H), 8,42 (brs, 1H), 8,17 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,44 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,16-7,24 (brm, 3H), 6,47 (brm, 1H), 5,55 (m, 1H), 4,78 (m, 2H), 4,47 (m, 2H), 2,86 (d, J=4,4 Гц, 3H), 2,80 (d, J=4,0 Гц, 3H).	546,1
126	D42 F15		Q	22	9,89 (br s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,32 (br m, 1H), 7,16 (m, 3H), 6,90 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,86 (s,	519,9

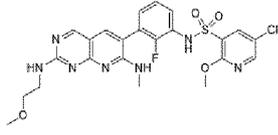
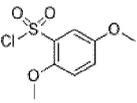
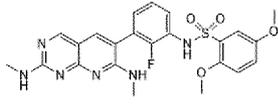
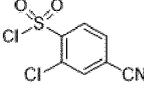
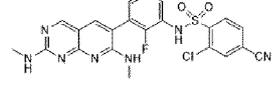
					3H), 3,84 (s, 3H). Примечание: один протон NH не наблюдали.	
127	121A 		V	28	10,4 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,51 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,98 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,45-7,46 (m, 2H), 7,32 (t, J=4,7 Гц, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,84 (d, J=4,9 Гц, 3H), 2,12 (s, 3H).	504,0
128	B52 G13		Р и Т	11	10,5 (s, 1H), 8,50 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,10 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,33 (td, J=2,6 и 7,3 Гц, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,51 (q, J=5,3 Гц, 1H), 6,21 (brs, 2H), 6,13 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,79 (d, J=4,8 Гц, 3H).	489,2
129	B54 G13		P	63	10,4 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,53 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,08 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H),	504,0

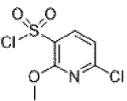
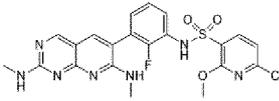
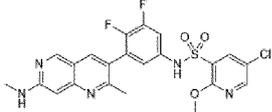
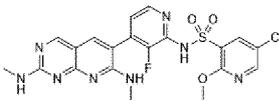
					7,34 (td, J=1,9 и 7,6 Гц, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,22 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,87 (q, J=5,3 Гц, 1H), 6,42 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,84 (d, J=4,8 Гц, 3H).	
130	D36 F15		Q	20	9,99 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,32 (d, J=3,5 Гц, 1H), 7,29 (m, 2H) 7, 17 (s, 1H), 7,12 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,05 (t, J=7,0 Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,80 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,75 (d, J=4,5 Гц, 3H)	533,0
131	D36 		Q	10	10,8 (s, 1H), 8,93 (d, J=4,7 Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,44 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,45 (s, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,27-7,17 (m, 4H), 6,47 (s, 1H), 2,86 (d, J=4,7 Гц, 3H), 2,82 (d, J=4,5 Гц,	508,2

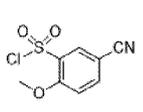
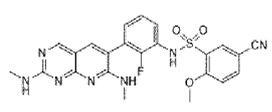
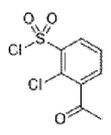
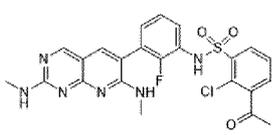
					3H).	
132	<p>D36</p> 		Q	18	<p>10,6 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,29 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,23(m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,86 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,82 (d, J=4,5 Гц, 3H).</p>	537,2
133	<p>D36</p> 		Q	32	<p>10,7 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,42 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,19 (dd, J=2,2 и 8,3 Гц, 1H), 7,84 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (td, J=1,8 и 7,7 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,21 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,16 (t, J=7,0 Гц, 1H), 6,46 (s, 1H), 2,86 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,79 (d, J=4,5 Гц, 3H), 2,60 (s, 3H).</p>	515,2
134	<p>D36</p> 		Q	32	<p>9,92 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,70 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,62 (dd, J=2,6 и 8,7 Гц, 1H), 7,42</p>	525,2

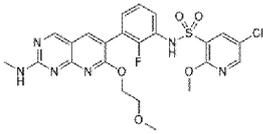
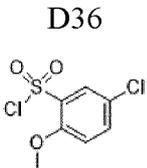
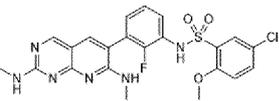
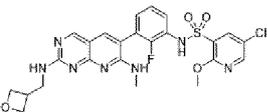
					(s, 1H), 7,37 (td, J=1,7 и 7,8 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,16 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,11 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,86 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,83 (d, J=4,6 Гц, 3H), 1,22 (s, 9H).	
135	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>		P	11	8,99 (s, 1H), 8,43 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,22 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,97 (brd, J=4,8 Гц, 1H), 7,14 (brs, 1H), 6,99 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,92 (s, 3H). при высокой темп. Примечание: один протон NH не наблюдали.	492,0
136	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub>		P	5	8,98 (s, 1H), 8,41 (brs, 1H), 8,22 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,94 (brm, 1H), 7,46 (brm, 1H), 7,07 (brs, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 2,97 (d, J=4,4 Гц,	506,0

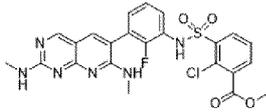
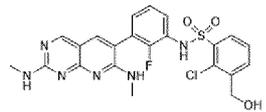
					3H). при высокой темп. Примечание: один протон NH не наблюдали.	
137	D36 F5 		Q и V	32	10,3 (brs, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,32 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,79 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (brt, J=7,2 Гц, 1H), 7,23 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,15 (brt, J=6,8 Гц, 1H), 6,90 (brm, 1H), 6,68 (brm, 1H), 6,16 (brm, 1H), 2,92 (d, J=4,4 Гц, 3H), 2,89 (d, J=4,4 Гц, 3H), 2,81 (m, 1H), 0,72 (m, 2H), 0,44 (m, 2H). при высокой темп.	529,1
138	109A 		V	33	8,58 (s, 1H), 8,27 (brs, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,19 (brs, 1H), 6,97 (brs, 1H), 6,39 (brs, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,75 (t, J=6,6 Гц, 2H), 4,48 (m, 2H), 3,78 (m, 4H), 2,76 (d,	546,2

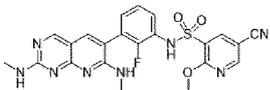
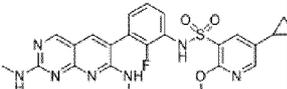
					J=4,5 Гц, 3H).	
139	109A 		V	73	10,4 (brs, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,41 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,02 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,30 (t, J=7,7 Гц, 1H), 7,16 (t, J=8,6 Гц, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,44 (brm, 4H), 3,21 (m, 3H), 2,73 (d, J=4,5 Гц, 3H).	548,2
140	D36 		Q	39	9,94 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,34 (td, J=1,7 и 7,8 Гц, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,21-7,12 (m, 3H), 7,09 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,86 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,82 (d, J=4,6 Гц, 3H).	499,2
141	D36 		Q	17	10,9 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,33 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,07 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,00 (dd, J=1,6 и 8,3 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H),	498,0

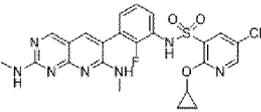
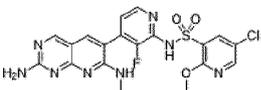
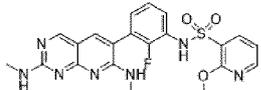
					7,34-7,15 (m, 4H), 6,47 (s, 1H), 2,86 (d, J=4,7 Гц, 3H), 2,82 (d, J=4,5 Гц, 3H).	
142	D36 		Q	29	10,4 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,09 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,35 (td, J=1,8 и 7,7 Гц, 1H), 7,28-7,20 (m, 3H), 7,16 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,86 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,82 (d, J=4,5 Гц, 3H).	504,2
143	B23 G22 		Р и V	9	10,9 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,53 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,31 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,85 (d, J=4,9 Гц, 3H), 2,26 (s, 3H).	506,2
144	C5 H6		P	9	11,6 (brs, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,40 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,24 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,92 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,96	505,2

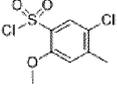
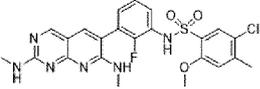
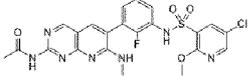
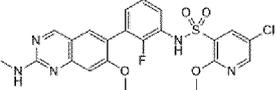
					(brm, 2H), 6,58 (brm, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,92 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,91 (d, J=5,6 Гц, 3H). при высокой темп.	
145	<p>D36</p> 		Q	29	10,2 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,04 (dd, J=2,2 и 8,7 Гц, 1H), 8,01 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,32 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,79 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,73 (d, J=4,5 Гц, 3H).	494,2
146	<p>D36</p> 		Q	10	10,7 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,07 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,82 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,59 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,35-7,20 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,11 (brs, 1H), 6,46 (brs, 1H), 2,86 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,82 (d, J=4,6 Гц,	515,0

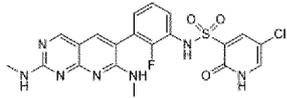
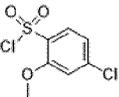
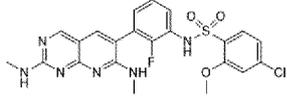
					3H), 2,56 (s, 3H).	
147	B56 G13		P	12	10,1 (brs, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,45 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,07 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,27-7,36 (m, 3H), 7,20 (m, 1H), 4,52 (t, J=4,8 Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,60 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,95 (d, J=4,4 Гц, 3H). при высокой темп.	549,2
148	D36 		Q	10	10,1 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,17-7,28 (m, 3H), 7,14 (brm, 1H), 6,44 (brs, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,86 (d, J=4,4 Гц, 3H), 2,82 (d, J=4,0 Гц, 3H).	503,2
149	109A 		V	6	8,87 (s, 1H), 8,26 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,04 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,24 (t, J=8,1 Гц, 1H), 6,97 (t, J=7,9 Гц,	560,2

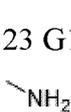
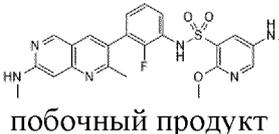
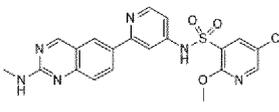
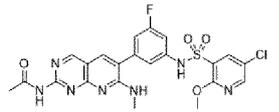
					1H), 6,61 (m, 1H), ,79 (d, J=13,5 Гц, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,62- 3,51 (m, 3H), 3,31 (m, 1H), 2,97 (d, J=4,6 Гц, 3H), 2,32 (s, 1H).	
150	D36 F6		Q	64	10,7 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,13 (dd, J=1,6 и 8,0 Гц, 1H), 7,95 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,61 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,32-7,22 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,14 (brs, 1H), 6,46 (brs, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,86 (d, J=4,7 Гц, 3H), 2,82 (d, J=4,6 Гц, 3H).	531,0
151	150		S	7	10,5 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,83 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,75 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,47 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,25-7,16 (m, 2H), 7,11 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,54 (m,	503,2

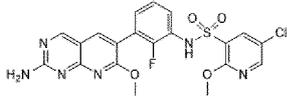
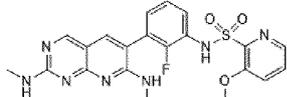
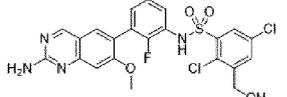
					1H), 4,54 (d, J=5,5 Гц, 2H), 2,80 (d, J=4,7 Гц, 3H), 2,76 (d, J=4,5 Гц, 3H).	
152	D36 F8		Q	15	10,4 (s, 1H), 8,91 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,59 (brs, 1H), 8,45 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (brt, J=7,6 Гц, 1H), 7,19-7,26 (m, 3H), 6,42 (brm, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,86 (d, J=4,4 Гц, 3H), 2,79 (d, J=4,0 Гц, 3H).	495,3
153	D36 F7		Q	7	10,2 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,18 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,72 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,35 (brt, J=7,6 Гц, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,14 (brm, 1H), 6,41 (brm, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,86 (d, J=4,4 Гц, 3H), 2,81 (d, J=4,4 Гц, 3H), 1,97 (m, 1H), 0,93 (m, 2H), 0,64 (m, 2H).	510,3

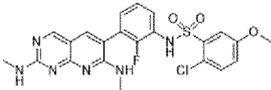
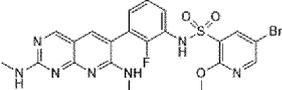
154	D36 F5 		Q и V	4	10,3 (s, 1H), 8,61 (brs, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,12 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,16-7,22 (m, 3H), 6,45 (brm, 1H), 4,33 (m, 1H), 2,86 (d, J=4,4 Гц, 3H), 2,80 (d, J=4,0 Гц, 3H), 0,62 (m, 2H), 0,65 (m, 2H).	530,3
155	C8 H6		P	3	8,63 (s, 1H), 8,26 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,22 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,76 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,62 (br m, 1H), 6,42 (brs, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,90 (d, J=4,4 Гц, 3H). два протона NH не наблюдали. при высокой темп.	491,2
156	D36 F9		Q	10	10,2 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,38 (brd, J=4,0 Гц, 1H), 8,09 (dd, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,33 (brt, J=7,2 Гц, 1H),	470,3

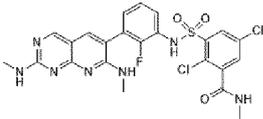
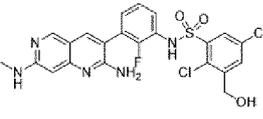
					7,27 (m, 2H), 7,11-7,18 (m, 2H), 6,37 (brm, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,85 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,81 (d, J=4,4 Гц, 3H).	
157	D36 		Q	13	10,0 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,34 (br t, J=7,6 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 6,43 (brm, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,86 (d, J=4,4 Гц, 3H), 2,81 (d, J=4,0 Гц, 3H), 2,36 (s, 3H).	517,2
158	B40 G13		P	39	10,5 (s, 1H), 10,4 (brs, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,48 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,10 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,41 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,89 (br m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,83 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,25 (s, 3H).	532,3
159	B58 G13		P	57	10,32 (s, 1H), 8,91 (br s, 1H), 8,50 (d, J=2,4 Гц, 1H),	504,3

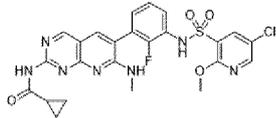
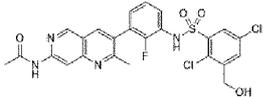
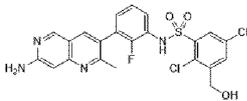
					8,06 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,19 (br m, 2H), 6,94 (br s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,88 (d, J=4,8 Гц, 3H).	
160	16		De-Me c BBr <sub>3</sub>	36	12,80 (br s, 1H), 9,92 (br s, 1H), 8,60 (br s, 1H), 8,02 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,96 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,37 (td, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,15-7,24 (m, 3H), 6,41 (br m, 1H), 2,86 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,84 (d, J=4,4 Гц, 3H).	490,2
161	D36 		Q	8	10,01 (s, 1H), 8,60 (br s, 1H), 7,70 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 6,38 (br m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,86 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,82 (d, J=4,4 Гц, 3H).	503,2

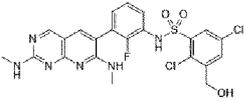
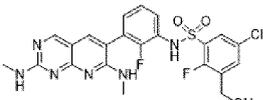
162	B23 G13 	 побочный продукт	Р и V	12	9,96 (brs, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,57 (d, J=2,9 Гц, 1H), 7,24-7,30 (m, 2H), 7,12-7,17 (m, 2H), 6,77 (d, J=5,6 Гц, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,66 (d, J=6,0 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,77 (d, J=5,0 Гц, 3H), 2,56 (d, J=4,7 Гц, 3H), 2,07 (s, 3H).	483,2
163	C4 H7		P	20	9,20 (s, 1H), 8,45 (brs, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,03-8,23 (m, 2H), 7,37-7,73 (m, 4H), 7,07 (d, J=5,2 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,91 (d, J=4,7 Гц, 3H). сульфонамид NH не наблюдали.	457,0
164	B40 G9		P	4	11,0 (brs, 1H), 10,5 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,90-7,00 (m, 4H), 3,96 (s, 3H), 2,86 (d, J=4,4 Гц, 3H), 2,24 (s, 3H).	532,3

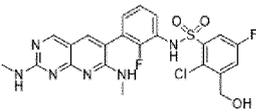
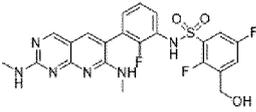
165	B39 G13		Р	10	10,4 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,51 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,06 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,34 (td, J=2,0 и 8,0 Гц, 1H), 7,19-7,25 (m, 2H), 7,15 (brs, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).	491,2
166	B15 G23		Р	34	10,3 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,18 (dd, J=1,2 и 4,6 Гц, 1H), 7,77 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,67 (dd, J=4,5 и 8,5 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,33 (td, J=1,8 и 7,8 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,14 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,87 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,84 (d, J=4,6 Гц, 3H).	470,2
167	B41 G24		Р и Х	30	10,3 (brs, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,84 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,79 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,10-7,21	523,2

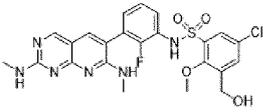
					(m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,50 (brs, 2H), 5,49 (t, J=5,6 Гц, 1H), 4,62 (d, J=4,0 Гц, 2H), 3,79 (s, 3H). при высокой темп.	
168	D36 F11		Q	9	10,6 (brs, 1H), 8,60 (brs, 1H), 7,57 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,45 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,31 (brt, J=6,8 Гц, 1H), 7,10-7,28 (m, 4H), 6,45 (brm, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,87 (d, J=4,4 Гц, 3H), 2,82 (d, J=4,4 Гц, 3H).	503,3
169	D36 F10		Q	22	10,4 (s, 1H), 8,60 (brs, 1H), 8,55 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,16 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,18-7,25 (m, 3H), 6,45 (brs, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,86 (d, J=4,4 Гц, 3H), 2,80 (d, J=4,4 Гц, 3H).	548,3 550,3

170	D36 F16		Q	2	8,62 (s, 1H), 8,32 (br m, 1H), 8,01 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,68 (brs, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,31 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,16 (t, J=7,6 Гц, 1H), 7,07 (brm, 1H), 6,86 (brm, 1H), 6,14 (brm, 1H), 2,92 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,90 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,78 (d, J=4,4 Гц, 3H). протон NH не наблюдали. при высокой темп.	564,3
171	B31 G17		P, T и S	15	10,8 (s, 1H), 8,45 (d, J=0,7 Гц, 1H), 7,85 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,79 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,53 (q, J=4,9 Гц, 1H), 6,27 (s, 2H), 6,14 (s, 1H), 5,74 (t, J=5,7 Гц, 1H), 4,61 (d, J=5,4 Гц, 2H), 2,79 (d, J=4,9 Гц, 3H).	523,0

172	B59 G13		P	1	10,8 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,48 (m, J=2,3 Гц, 1H), 8,11 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,41 (td, J=1,9 и 7,7 Гц, 1H), 7,19-7,30 (m, 2H), 6,90 (d, J=4,7 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,84 (d, J=4,5 Гц, 3H), 2,18-2,27 (m, 1H), 0,79-0,87 (m, 4H).	558,0
173	E11 F17		Q и X	60	10,5 (s, 1H), 10,4 (brs, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,81 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,79 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 5,50 (br t, J=4,4 Гц, 1H), 4,62 (d, J=4,8 Гц, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,18 (s, 3H). при высокой темп.	549,3
174	173		X (at 60 °C)	82	10,4 (brs, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,82 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,74 (d, J=2,0 Гц,	505,1

					1H), 7,33 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,17 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,10 (brm, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,04 (brs, 2H), 5,46 (brt, J=4,4 Гц, 1H), 4,61 (d, J=4,8 Гц, 2H), 2,23 (s, 3H). при высокой темп.	
175	B15 G24		Р и Х	31	10,7 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,87 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,79 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,32 (td, J=1,8 и 7,7 Гц, 1H), 7,10-7,27 (m, 3H), 6,49 (s, 1H), 5,74 (t, J=5,7 Гц, 1H), 4,60 (d, J=5,7 Гц, 2H), 2,88 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,83 (d, J=4,6 Гц, 3H).	537,0
176	B15 G25		Р и Х	19	10,8 (brs, 1H), 8,59 (brs, 1H), 7,74 (brm, 1H), 7,65 (brm, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,22 (brm, 3H), 6,49 (brs, 1H), 5,60 (t,	521,4

					J=6,0 Гц, 1H), 4,55 (d, J=5,6 Гц, 2H), 2,86 (d, J=4,4 Гц, 3H), 2,82 (d, J=4,4 Гц, 3H).	
177	B15 G26		Р и Х	60	10,7 (brs, 1H), 8,60 (brs, 1H), 7,68 (dd, J=3,2 и 8,0 Гц, 1H), 7,58 (brd, J=9,6 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,29 (brt, J=7,6 Гц, 1H), 7,18 (brm, 3H), 6,44 (brs, 1H), 5,72 (t, J=5,2 Гц, 1H), 4,59 (d, J=5,6 Гц, 2H), 2,86 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,83 (d, J=4,4 Гц, 3H).	521,4
178	B15 G27		Р и Х	78	10,7 (brs, 1H), 8,60 (brs, 1H), 7,56 (brm, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (brt, J=6,0 Гц, 1H), 7,24 (m, 3H), 6,46 (brs, 1H), 5,59 (t, J=5,6 Гц, 1H), 4,56 (d, J=5,6 Гц, 2H), 2,87 (d, J=4,4 Гц, 3H),	505,4

					2,82 (d, J=4,0 Гц, 3H).	
179	B15 G28		Р и Х	22	10,3 (s, 1H), 8,59 (brs, 1H), 7,72 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,64 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,31 (td, J=1,6 и 8,0 Гц, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,14 (brt, J=6,4 Гц, 1H), 6,46 (brm, 1H), 5,52 (t, J=5,6 Гц, 1H), 4,57 (d, J=5,6 Гц, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,86 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,84 (d, J=4,4 Гц, 3H).	533,1

### Пример 180. Биохимический анализ в отношении GCN2

[338] Активность киназы GCN2 определяли с применением анализа киназной активности TR-FRET (например, Riddle et al. *Analytical Biochemistry* (2006) 356(1) 108-116). Анализы проводили в 384-луночных планшетах (анализуемый объем 13 мкл) с применением 2 нМ GCN2 (Carna Biosciences), 130 нМ GFP-eIF2 $\alpha$  (Invitrogen), 0,2 мг/мл *E. coli* тРНК (sigma) и 1 мМ АТФ в киназном буфере (Invitrogen). Ингибирование GCN2 измеряли путем добавления серийных разведений испытуемого соединения (конечная концентрация в анализе 0,5% DMSO), после чего следовало 3-часовое инкубирование. Добавляли антитело Tb-peIF2 $\alpha$  (pSer52) (Invitrogen) (конечная аналитическая концентрация 2 нМ) в киназном буфере, содержащем EDTA (конечная аналитическая концентрация 20 мМ). Через 60 мин. инкубирования при комнатной температуре контролировали TR-FRET с применением длины волны возбуждения 340 нМ и значений длины волны испускания 490 нм и 520 нм. Соотношение испускания (520/490) для каждой концентрации соединения преобразовывали в процент ингибирования с применением контролей (т. е. реакции без тестового соединения и реакции с известным ингибитором) и значения IC<sub>50</sub> рассчитывали с применением аппроксимации четырехпараметрической сигмоидальной кривой относительно данных с применением Prism (программное обеспечение GraphPad).

[339] SEQ ID NO: 1 - последовательность белка GCN2 (остатки 1-1649; G556E с N-концевой GST-меткой)

MAPILGYWKIKGLVQPTRLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFPN  
 LPYYIDGDVKL TQSMAIIRYIADKHNMLGGCPKERA EISMLEGAVLDIRYGVSR IAYSKD  
 FETLKVDFLSKLPEMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLD  
 AFPKLVCFKKRIEAIPQIDKYLKSSKYIAWPLQGWQATFGGGDHPPKSDLEVL FQGPLGA  
 MGSGIQRPTSTSSLVMAGGRGAPGRGRDEPPESYPQRQDHELQALEAIYGADFQDLRPD  
 ACGPVKEPPEINLVLYPQGLTGEEVYVKVDLRVKCPPTYPDVVPEIELKNAKGLSNESV  
 NLLKSRLEELAKKHCGEVMIFELAYHVQSFLSEHNKPPPKSFHEEMLERRAQEEQQRLL  
 EAKRKEEQEQREILHEIQRRKEEIKEEKKRKEMAKQERLEIASLSNQDHTSKKDPGGHRT  
 AAILHGGSPDFVGN GKHRANSSGRSRERQYSVCNSEDSPGSC EILYFNMGSPDQLMVH  
 KGK CIGDEQLGKLVYNALETATGGFVLLYEWVLQWQKKMGPFLTSQEKEKIDKCKKQI  
 QGTETEFNSLVKLSHPNVVRYLAMNLKEQDDSI VVDILVEHISGVSLAAHLSHSGPIPVH  
 QLRRYTAQLLSGLDYLSNSVVKVLSASNVLVDAEGTVKITDYSISKRLADICKEDVF  
 EQTRVRFSDNALPYKTGKKGDVWRLGLLLLSL SQGQECGEYPTIPSDLPADFQDFLKK  
 CVCLDDKERWSPQQLKHSFINPQPKMPLVEQSPEDSGGQDYVETVIPSNRLPSAAFFSE  
 TQRQFSRYFIEFEELQLLGKGAFGAVIKVQNKLDGCCYAVKRIPINPASRQFRRIKGEVTL  
 LSRLHHENIVRYNAWIERHERPAGPGT PPPDSGPLAKDDRAARGQPASDTDGLDSVEA  
 AAPPPILSSSVEWSTSGERSASARFPATGPGSSDDEDEDEHGGVFSQSFLPASDSESDII  
 FDNEDENSKSQNQDEDCNEKNGCHESEPSVTTEAVHYLYIQMEYCEKSTLRDTIDQGLY  
 RDTVRLWRLFREILDGLAYIHEKGMHRLDKPVNIFLDSDDHVKIGDFGLATDHLAFSA  
 DSKQDDQTGDLIKSDPSGHLTGMVGTALYVSPEVQGSTKSAYNQKVDL FSLGIFFEMS  
 YHPMVTASERIFVLNQLRDPTSPKFPEDFDDGEHAKQKSVISWLLNHDP AKRPTATELL  
 KSELLPPPQMESELHEVLHHTLTNVDGKAYRTMMAQIFSQRISPAIDYTYDS DILKGNF  
 SIRTAKMQQHVCETIIRIFKRHGAVQLCTPLLLPRNRQIYEHNEAALFMDHSGMLVMLPF  
 DLRI PFARYVARNNILNLKRYCIERVFRPRKLD RFHPKELLECAFDIVTSTTNSFLPTAEII  
 YTIYEIIQEFPALQERNYSIYLNHTMLLKAILLHCGIPEDKLSQVYIILYDAVTEKLTRREV  
 EAKFCNLSLSSNSLCRLYKFIEQKGD LQDLMPTINSLIKQKTGIAQLVKYGLKDLEEVVG  
 LLKKG IKLQVLINLGLVYK VQQHNGIIFQFVAFIKRRQRAVPEILAAGGRYDLLIPQFRG  
 PQALGPVPTAIGVSIADKISA AVLNMEESVTISSCDLLVSVGQMSMSRAINLTQKLWT  
 AGITAEIMYDWSQSQEELQEYCRHHEITYVALVSDKEGSHVKVKSFEKERQTEKRVLET  
 ELVDHVLQKLRTKVTDERNGREASDNLAVQNLKGSFSNASGLFEIHGATVVPIVSVLAP  
 EKLSASTRRRYETQVQTRLQTSLANLHQKSSEIEILAVDLPKETILQFLSLEWDADEQAF  
 NTTVKQLLSRLPKQRYLKLVCDEIYNIKVEKKVSVLFLYSYRDDYYRILF

#### **Пример 181. Биохимический анализ в отношении PERK**

[340] Активность PERK определяли спектроскопически с применением анализа с использованием комбинации пируваткиназы/лактатдегидрогеназы, в котором осуществляется непрерывный мониторинг зависящего от гидролиза АТФ окисления NADH (например, Schindler et al. Science (2000) 289: 1938-1942). Анализы проводили в 384-луночных планшетах (конечный объем 100 мкл) с применением 10 нМ PERK (получен от

Beryllium), 0,25 мг/мл основного белкового субстрата миеллина (YANWLAASIYLDGKKK), 1,5 единицы пируваткиназы, 2,1 единицы лактатдегидрогеназы, 1 мМ фосфоенолпирувата, 0,28 мМ NADH и 1 мМ АТФ в буфере для анализа (100 мМ Трис, рН 7,5, 15 мМ MgCl<sub>2</sub>, 0,5 мМ DTT, 0,004% (вес/объем) BSA и 0,004% Triton X-100). Ингибирование PERK измеряли путем добавления серийных разведений тестового соединения (конечная концентрация в анализе 1% DMSO). Мониторинг снижения значения поглощения при 340 нм осуществляли непрерывно в течение 6 часов при 30°C на устройстве для считывания микропланшетов с несколькими режимами (BioTek). Скорость реакции рассчитывали с применением отрезка времени 2-3 часа. Скорость реакции при каждом значении концентрации соединения преобразовывали в процент ингибирования с применением контролей (т. е. реакция без тестового соединения и реакция с известным ингибитором) и значения IC<sub>50</sub> рассчитывали с применением программного обеспечения в Prism (программное обеспечение GraphPad).

[341] SEQ ID NO: 2 - последовательность белка PERK (остатки 563-1115; ID последовательности: NM 004836)

MSPILGYWKIKGLVQPTRLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFPN  
LPYYIDGDVCLTQSMAIIRYADKHNMLGGCPKERAEISMLEGAVLDIRYGVSRIAYSKD  
FETLKVDFLSKLPPEMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLD  
AFPKLVCFKKRIEAIPQIDKYLKSSKYIAWPLQGWAQTFGGGDHPPKSDLVPRGSKYDS  
VSGEISSWNDIKNSGYISRYLTFEPIQCLGRGGFGVVFEAKNKVDDCNYAIAKRIRLPNR  
ELAREKVMREVKALAKLEHPGIVRYFNAWLEAPPEKWQEKMDEIWLKDESTDWPLSSP  
SPMDAPSVKIRMDPFSTKEHIEIIAPSPQRSRSFSVGISCDQTSSSESQFSPLEFSGMDHED  
ISESVDAAYNLQDSCLTDCDVEDGTMDGNDEGHSELCSEASPYVRSRERTSSSIVFED  
SGCDNASSKEEPKTNRLHIGNHCANKLTAFAKPTSSKSSSEATLSISPPRPTTSLDLTKNTT  
EKLQPSSPKVYLYIQMQLCRKENLKDWMNGRCTIEERERSVCLHIFLQIAEAVEFLHSGK  
LMHRDLKPSNIFFTMDDVVKVGDFGLVTAMDQDEEEQTVLTPMPAYARHTGQVGTKL  
YMSPEQIHGNSYSHKVDIFSLGLILFELLYPFSTQMERTVTLTDVRNLKFPPLFTQKYPCE  
YVMVQDMLSPSPMERPEAINIENAVFEDLDFPGKTVLRQRSRSLSSSGTKHSRQSNNSH  
SPLPSN

**Таблица 1. Ингибирование биохимической активности киназ GCN2 и PERK иллюстративными соединениями.**

№ примера	GCN2 IC <sub>50</sub> (нМ)	PERK IC <sub>50</sub> (нМ)
1	++++	++++
3	+	+
4	+	+
5	++	+++
6	++	++
7	+++	++

8	+	+
9	+	+
10	+++	++++
11	+	++
12	+++	++++
13	+++	++++
14	+	++
15	+	++
16	+	++
17	+++	++
18	+++	++++
19	+	+
20	++++	++++
21	++++	++++
22	+	+
23	+	+
24	++	++
25	+	+
26	+	+
27	+	+
28	++++	++
29	++	+
30	+	++
31	+	+
32	+	+
33	+	+
34	+	++
35	+	++
36	+	+
37	++++	
38	+	++
39	+	++
42	++++	++++
43	++++	++++

44	+	+
45	+	+
46	++	++++
47	+	++
48	+	++
49	+	++
50	+	+
51	+	++
52	++	++
53	+	++
54	+++	++
55	+++	++
56	++	+
57	+	+
58	++++	++++
59	+	++
60	++	+++
61	+	+
62	+	+
63	+	+
64	+	++
65	+	++
66	+	+
67	+	+
68	+	+
69	++	+
70	++++	++
71	++++	++++
72	++	++
73	++	++
74	++	++
75	+++	++
76	++++	++++
77	+	+

78	+	+
79	++	++
80	+++	++++
81	++++	++++
82	++++	++++
83	++	+
84	+	+
85	+	+
86	++++	++++
87	+	+
88	+	+
89	++	+
90	+	+
91	++++	++
92	+	+
93	+	++
94	+++	++++
95	+	++
96	+	++
97	+	++
98	++	+++
99	++	++
100	+	++
101	++	++++
102	+	++
103	++	++
104	++++	++++
105	++	++++
106	+	+
107	+++	++++
108	+++	++++
109	+	++
110	+	+
111	+	++

112	++++	++++
113	++	++
114	+	+
115	+	+
116	+	++
117	+	++
118	+	++
119	+	++
120	++++	
121	+	+
122	+	++
123	++++	++++
124	++	
125	++	+++
126	++++	+++
127	+	+
128	+	+
129	+	+
130	+++	
131	++	
132	+	+
133	++	++
134	++++	
135	+	++
136	+	++
137	+	++
138	++	
139	++	
140	++	
141	++++	
142	++	++
143	+	+
144	++	++
145	++	+++

146	++	
147	+	++
148	+	+
149	+++	
150	+++	
151	+	++
152	++	
153	+	++
154	++	++
155	++	++
156	++	+++
157	+	
158	+	++
159	+	+
160	+++	++++
161	++	++
162	+	++
163	++++	++++
164	+	++
165	+	+
166	++++	++++
167	+	+
168	+	+
169	+	++
170	++++	++++
171	+	+
172	++	
173	+	+
174	+	+
175	+	+
176	+	+
177	+	++
178	+	++
179	+	+

[342] Для таблицы 1 «+» относится к  $IC_{50}$ , составляющей 100 нМ или меньше; «++» относится к  $IC_{50}$ , составляющей более 100 нМ и менее или равной 500 нМ; «+++» относится к  $IC_{50}$ , составляющей более 500 нМ и менее или равной 1000 нМ; и «++++» относится к  $IC_{50}$ , составляющей более 1000 нМ и менее или равной 10000 нМ.

**Пример 182. Анализ пролиферации клеток CCRF-CEM с применением ASНазы, фенотипический анализ клеточного ингибирования GCN2.**

[343] Лейкозные клетки CCRF-CEM (№ по каталогу CCL-116) получали из Американской коллекции типовых культур (АТТС, Манассас, штат Виргиния). Клетки выращивали в среде RPMI-1640, дополненной 10% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сывороткой (Invitrogen, Карлсбад, штат Калифорния) и 1% пенициллина/стрептомицина/L-глутамина при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> и 95% влажности. Клетки размножали до достижения одного миллиона клеток на мл, после чего их пересеивали или собирали для применения в анализе. Десять тысяч клеток на лунку в 200 мкл RPMI-1640, дополненной 10% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сывороткой и 1% пенициллина/стрептомицина, распределяли в 96-луночный планшет с черными стенками и прозрачным дном. Добавляли серийное разведение тестового соединения и 1 мЕд/мл ASНазы в трех повторностях и планшеты инкубировали в течение 72 ч. при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> и 95% влажности. В конце периода инкубирования в каждую лунку планшета добавляли по 40 мкл 440 мМ раствора резазурина (Sigma, Сент-Луис, штат Миссури) в PBS и планшеты инкубировали в течение дополнительных 6 ч. при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> и влажности 95%. Планшеты считывали на устройстве для считывания Synergy2 (Biotek, Уинуски, Вермонт) или эквивалентном ему с применением возбуждения при 540 нм и испускания при 600 нм. Данные анализировали с применением программного обеспечения GraphPad Prism (GraphPad, Сан-Диего, штат Калифорния) с расчетом значений IC<sub>50</sub>.

**Пример 183. Анализ фосфо-GCN2 и ATF4 в НСТ116 при аминокислотном голодании (-AA)**

[344] Клетки колоректального рака НСТ116 (№ по каталогу CCL-247) получали из Американской коллекции типовых культур (АТТС, Манассас, штат Виргиния). Вкратце, клетки выращивали в среде RPMI 1640, дополненной 10% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сывороткой (Invitrogen, Карлсбад, штат Калифорния) и 1% пенициллина/стрептомицина/L-глутамина при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> и 95% влажности. Клетки размножали до достижения конfluenceности 70-95%, после чего их пересеивали или собирали для применения в анализе. Клетки высевали в 12-луночный культуральный планшет при пятисот тысяч клеток на лунку в 1 мл полной среды для роста и инкубировали в течение ночи при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> и 95% влажности. На следующий день в каждой лунке проводили замену на 1 мл сбалансированного солевого раствора Эрла (EBSS, Invitrogen, Карлсбад, штат Калифорния), дополненного 10% диализированной фетальной бычьей сывороткой, 5,5 мМ глюкозы, 1% пенициллина/стрептомицина и 1% раствора витаминов (thermo № 11120052). Серийное разведение испытуемого соединения распределяли в лунку. Планшеты инкубировали в течение 4 ч. при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> и 95% влажности. В конце

периода инкубирования клетки промывали с помощью PBS, дополненного 1X ингибитором протеаз Halt, 1X ингибитором фосфатаз Halt, 1X смесью ингибиторов фосфатаз 2 Sigma и 1X EDTA и затем лизировали с помощью реагента для экстракции белков млекопитающих M-PER, дополненного 3X смеси ингибиторов, описанной выше. Клеточные лизаты подвергали воздействию ультразвука с применением ультразвукового прибора на водяной бане (Qsonica, Ньютаун, штат Коннектикут) и супернатанты кипятили с буфером SDS и восстановителем. Проводили вестерн-блоттинг в отношении каждого лизата для подсчета фосфо-GCN2 (Thr899), общего GCN2, ATF4 и бета-актина. Мембраны подвергали визуализации с применением системы для визуализации LI-COR Odyssey CLx (LI-COR, Линкольн, штат Небраска). Данные анализировали с применением программного обеспечения GraphPad Prism (GraphPad, Сан-Диего, штат Калифорния) с расчетом значений IC<sub>50</sub>.

**Пример 184. ELISA в отношении ATF4 с применением TG в CCRF-CEM, фенотипический анализ в отношении клеточного подавления PERK, предварительно активированным тапсигаргином (TG)**

[345] Лейкозные клетки CCRF-CEM (№ по каталогу CCL-116) получали из Американской коллекции типовых культур (ATTC, Манассас, штат Виргиния). Вкратце, клетки выращивали в среде RPMI-1640, дополненной 10% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сывороткой (Invitrogen, Карлсбад, штат Калифорния) и 1% пенициллина/стрептомицина/L-глутамин при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> и 95% влажности. Клетки размножали до достижения одного миллиона клеток на мл, после чего их пересеивали или собирали для применения в анализе. Один миллион пятьсот тысяч клеток на лунку в 1 мл полной среды для роста распределяли в 12-луночные планшеты и инкубировали в течение ночи. Добавляли серийное разведение тестового соединения и клетки инкубировали при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> и 95% в течение трех часов, затем добавляли 1 мкМ тапсигаргина и клетки инкубировали в течение дополнительного часа при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> и 95%. Клетки лизировали, затем измеряли уровни ATF4 с применением анализа ELISA (Proteintech, Роузмонт, штат Иллинойс). Уровень поглощения измеряли при 450 нм и 544 нм с применением Synergy2 или эквивалентного ридера (Biotek, Уинуски, штат Вермонт). Данные анализировали с применением программного обеспечения PRISM (Graphpad, Сан-Диего, штат Калифорния) для расчета значений IC<sub>50</sub>.

**Таблица 2. Подавление пролиферации клеток CCRF-CEM, обработанных ASNазой, фосфо-GCN2 и ATF4 в HCT116 в условиях аминокислотного голодания и уровень ATF4 в стимулированных тапсигаргином клетках CCRF-CEM с применением иллюстративных соединений.**

№ примера	Пролиферация клеток CCRF-CEM с ASNазой	Вестерн-блоттинг HCT116 -AA pGCN2	Вестерн-блоттинг HCT116 -AA ATF4	ELISA ATF4 с тапсигаргином в CCRF-CEM
-----------	--	-----------------------------------	----------------------------------	---------------------------------------

3	+	+	+	
4	++++			+
8	++	+	++	++++
9	+++	+	++	++++
11	++	+	+	++++
14	++++	++	+++	++++
15	++	+	++	
16	+	+	+	++++
17	++++	++	++++	++++
19	++	+	+	++++
22	+	+	+	++++
23	++	+	+	++++
25	+	+	+	++++
26	+	+	+	++++
27	+	+	+	++++
30	+	+	+	++++
31	+	+	+	++++
33	++	+	+	++++
35	+	+	+	++++
36	+	+	+	++++
38	++	+	++	++++
39	++	+	++	++++
44	+	+	+	++++
45	+	+	+	++
48	++	+	+	++++
49	+	+	++	++++
50	+	+	+	++++
51	+	+	+	++++
53	+	+	+	++++
56	+	+	+	+++
57	+	+	+	++++
59	+	+	+	++++

61	+	+	+	++
62	+	+	++	++++
63	+	+	+	++++
64	+	+	+	++++
65	++	+	++	++++
66	+	+	+	++++
67	+	+	+	++++
68	+	+	+	++++
74	+	+	+	++++
77	+	+	+	++
78	+	+	+	+++
84	+	+	+	++
85	+	+	+	++++
87	+	+	+	++++
88	+	+	+	++
89	++	+	++	++++
90	+	+	+	++++
92	+	+	+	++++
93	++	+	++	++++
95	++	+	++	++++
96	++	+	++	++++
97	+	+	++	++++
100	+	+	+	++++
102	+	+	+	++++
106	+	+	+	++
109	+	+	+	+++
110	+	+	+	++
111	++	++	+	++++
113	+	+	++	+++
114	+	+	++	++++
115	+	+	+	++++
117	++	++	++	++++
121	+	+	+	++

127	+	+	+	+++
128	+	+	+	+
129	+	+	+	++++
132	+	+	+	+++
135	+++	++	++++	++++
136	++	+	++	++++
137	+	+	+	++++
143	+	+	+	++++
148	+	+	+	++++
151	+	+	+	++
158	+	+	+	++++
159	+			+++
162	+			
164	++			++++
165	+			++++
167	+			+
168	++			++++
171	+			+
173	+			++
174	+			+
175	+			++
176	+			++++
177	+			++
178	+			++++
179	+			++

[346] Для таблицы 2 «+» относится к IC<sub>50</sub>, составляющей 100 нМ или меньше; «++» относится к IC<sub>50</sub>, составляющей более 100 нМ и менее или равной 500 нМ; «+++» относится к IC<sub>50</sub>, составляющей более 500 нМ и менее или равной 1000 нМ; и «++++» относится к IC<sub>50</sub>, составляющей более 1000 нМ и менее или равной 10000 нМ.

#### **Пример 185. АНАЛИЗ ELISA ATF4 в H929**

[347] Клетки множественной миеломы H929 (№ по каталогу CRL-9068) получали из Американской коллекции типовых культур (АТТС, Манассас, Виргиния). Вкратце, клетки выращивали в среде RPMI-1640, дополненной 20% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сыворотки (№ по каталогу A3840002, ThermoFisher Scientific, Уолтем, штат Массачусетс), 1% пенициллина/стрептомицина/ L-глутамин (№ по каталогу 10378016, ThermoFisher Scientific, Уолтем, штат Массачусетс) и 0,05 мМ 2-меркаптоэтанола

(№ по каталогу 21985-023, ThermoFisher Scientific, Уолтем, штат Массачусетс) при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> и 95% влажности. Клетки размножали до достижения одного миллиона пятисот тысяч клеток на мл, после чего их пересеивали или собирали для применения в анализе. Один миллион пятисот тысяч клеток на лунку в 1 мл полной среды для роста распределяли в 12-луночные планшеты и инкубировали в течение ночи. Добавляли серийное разведение тестового соединения и клетки инкубировали при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> и 95% в течение четырех часов. Клетки лизировали, затем измеряли уровни ATF4 с применением анализа ELISA (Proteintech, Роузмонт, штат Иллинойс). Уровень поглощения измеряют при 450 нм и 544 нм с применением Synergy2 или эквивалентного ридера (Biotek, Уинуски, штат Вермонт). Данные анализировали с применением программного обеспечения PRISM (Graphpad, Сан-Диего, штат Калифорния) с расчетом кратности стимуляции клеточного ATF4 относительно обработанного средой-носителем контроля.

**Таблица 3. Стимуляция ATF4 в клетках множественной миеломы H929 с применением иллюстративных соединений.**

№ примера	ELISA ATF4 NS H929
16	+++
25	++
31	++
49	+
79	+++
86	+++
109	+++
110	++
128	+++
151	++
174	+++
175	+++
179	+++

[348] Для таблицы 3 «+» относится к стим. ATF4, являющейся 5-кратной или меньше; «++» относится к стим. ATF4, являющейся более чем 5-кратной и 10-кратной или меньше; «+++» относится к стим. ATF4, являющейся более чем 10-кратной и 20-кратной или меньше.

[349] Соединение 16 характеризовалось неожиданной стимуляцией ATF4 в клетках множественной миеломы H929 (в отсутствие тапсигаргина) при концентрации в диапазоне от 123 нМ до 10 мМ. График стимуляции клеточного ATF4 в клетках множественной миеломы H929, индуцированной соединением 16, показан на фигуре 1.

**Пример 186. Обнаружение олигомеризации PERK с применением NanoBRET**

[350] Конструкции для BRET создавали с применением стартерной системы NanoBRET™ Flexi® PPI (Promega, Мадисон, штат Висконсин). Полноразмерную ORF PERK получали от Genscript (Пискатауэй, штат Нью-Джерси). Клетки НЕК-293 (№ по каталогу CRL-1573) получали из Американской коллекции типовых культур (АТТС, Манассас, Виргиния). Клетки выращивали в среде MEM, дополненной 10% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сыворотки (Invitrogen, Карлсбад, штат Калифорния) и 1% пенициллина/стрептомицина/L-глутамина при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> и 95% влажности. Для анализов BRET клетки высевали при плотности 40000 клеток/мл в культуральной среде в 6-луночные планшеты и обеспечивали прикрепление и восстановление. Клетки трансфицировали с помощью меченного NLuc на С-конце PERK и меченного галогеном на С-конце PERK с применением липофектамина LTX (Thermo, Уолтем, штат Массачусетс) и обеспечивали экспрессию белков в течение ночи при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> и 95% влажности. Клетки затем отделяли от культуральных чашек с применением 0,05% трипсин-EDTA, собирали и разбавляли в аналитической среде, состоящей из восстановленной сывороточной среды Opti-MEM® I, дополненной 4% FBS (Thermo), до 22000 клеток/мл. Клетки распределяли в 96-луночные клеточные культуральные планшеты и добавляли лиганд HaloTag® NanoBRET™ 618 (Promega) до конечной концентрации 100 нМ. Добавляли соединение или DMSO к клеткам и планшеты инкубировали 4-24 ч. при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> и 95% влажности. Добавляли субстрат NanoBRET™ Nano-Glo® к клеткам и клетки встряхивали в течение 30 сек. Значения испускания донора (460 нм) и акцептора (618) измеряли на устройстве для считывания с несколькими режимами Synergy Neo2 (BioTek, Уинуски, штат Вермонт) на протяжении 10 мин. добавления субстрата. Данные регистрировали в виде соотношения BRET (акцептор/донор).

[351] Соединение 16 демонстрировало неожиданную стимуляцию образования олигомеров PERK при EC<sub>50</sub>, составляющей 270 нМ. График стимуляции образования олигомеров PERK, индуцированного соединением 16, показан на фигуре 2.

**Пример 187. Стимуляция белков ATF4 и CHOP сигнального пути UPR/ISR при множественной миеломе**

[352] Клетки множественной миеломы H929 (№ по каталогу CRL-9068) получали из Американской коллекции типовых культур (АТТС, Манассас, штат Виргиния), выращивали в RPMI 1640, дополненной 20% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сыворотки (Invitrogen, Карлсбад, штат Калифорния), 1% пенициллина/стрептомицина/L-глутамина и 0,05 мМ 2-меркаптоэтанола при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> и 95% влажности и поддерживали при 1-2 миллиона клеток на мл. Клетки высевали в 6-луночные планшеты при 4 миллионах клеток на лунку в 2 мл полной среды для роста и обрабатывали с помощью серийного разведения тестовых соединений в течение 4 ч. при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> и 95% влажности. В конце периода инкубирования клетки промывают с помощью PBS, дополненного 1X ингибитором протеаз Halt, 1X ингибитором фосфатаз Halt, 1X смесью ингибиторов фосфатаз 2 Sigma и 1X EDTA и затем лизировали с помощью реагента для экстракции белков млекопитающих M-PER, дополненного 3X смеси

ингибиторов, описанной выше. Клеточные лизаты подвергали воздействию ультразвука с применением ультразвукового прибора на водяной бане (Qsonica, Ньютаун, штат Коннектикут) и супернатанты кипятили с буфером SDS и восстановителем. Проводили вестерн-блоттинг для подсчета ATF4, CHOP и бета-актина (Cell Signaling Technology, Данверс, штат Массачусетс). Мембраны подвергали визуализации с применением системы для визуализации LI-COR Odyssey CLx (LI-COR, Линкольн, штат Небраска).

[353] Соединение 16 демонстрировало неожиданную стимуляцию пути PERK в клетках множественной миеломы H929. Фигура в отношении стимуляции последующих сигнальных белков ATF4 и CHOP PERK (актин в качестве загрузочного контроля) показана на фигуре 3. ATF4 стимулируется при концентрации в диапазоне от 123 нМ до 10 мкМ. CHOP стимулируется при концентрации в диапазоне от 1,1 до 10 мкМ.

**Пример 188. Стимуляция целевых генов UPR/ISR при множественной миеломе с применением количественной RT-PCR**

[354] Клетки множественной миеломы H929 множественной миеломы (№ по каталогу CRL-9068) получали из Американской коллекции типовых культур (АТТС, Манассас, Виргиния). Клетки выращивали в среде RPMI-1640, дополненной 20% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сыворотки (№ по каталогу A3840002, ThermoFisher Scientific, Уолтем, штат Массачусетс), 1% пенициллина/ стрептомицина/L-глутамин (№ по каталогу 10378016, ThermoFisher Scientific, Уолтем, штат Массачусетс) и 0,05 мМ 2-меркаптоэтанола (№ по каталогу 21985-023, ThermoFisher Scientific, Уолтем, штат Массачусетс) при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> и 95% влажности. Клетки размножали до достижения конfluenceности 70-95%, после чего их пересеивали или собирали для применения в анализе. Клетки высевали в 6-луночный культуральный планшет при 3,0×10<sup>6</sup> клеток на лунку в 2 мл полной среды для роста и инкубировали с указанными концентрациями соединения 16 при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> и 95% влажности в течение времени 4 ч. или 24 ч. В конце периода инкубирования клетки промывали с помощью PBS (Sigma) и экстрагировали РНК с применением наборов RNeasy® Plus (Qiagen, Джермантаун, штат Мэриленд). Синтезировали кДНК с применением набора для обратной транскрипции кДНК высокой производительности (Applied Biosciences, Беверли-Хиллз, штат Калифорния) и проводили количественную ПЦР на QuantStudio 3 (Applied Biosciences) с применением анализов TaqMan (таблица А, Thermo) и TaqMan Fast Advanced Master Mix (Thermo) в соответствии с инструкциями производителя.

<b>Таблица А: Зонды TaqMan</b>	
<b>Ген, представляющий интерес</b>	<b>ID анализа</b>
ATF4	Hs00909569_g1
DDIT3 (CHOP)	Hs00358796_g1
GPT2	Hs00370287_m1
GUSB (эндогенный контроль)	Hs00939627_m1
PPP1R15A (GADD34)	Hs00169585_m1

VEGFA	Hs00900055_m1
-------	---------------

[355] Соединение 16 неожиданно индуцировало экспрессию целевых генов UPR/ISR PERK в клетках множественной миеломы H929. Фигура, иллюстрирующая -кратные значения повышения (по сравнению с контролем DMSO) ATF4, CHOP, GADD34, GPT2 и VEGFA, показана на фигуре 4. Экспрессия целевых генов повышалась при концентрации в диапазоне от 100 нМ до 10 мкМ.

**Пример 189. Стимуляция апоптотического сигнального пути при множественной миеломе**

[356] Клетки множественной миеломы H929 (№ по каталогу CRL-9068) получали из Американской коллекции типовых культур (АТТС, Манассас, штат Виргиния), выращивали в RPMI 1640, дополненной 20% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сыворотки (Invitrogen, Карлсбад, штат Калифорния), 1% пенициллина/стрептомицина/L-глутамин и 0,05 мМ 2-меркаптоэтанола при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> и 95% влажности и поддерживали при 1-2 миллиона клеток на мл. Клетки RPMI8226 (№ по каталогу CCL-155) получали из Американской коллекции типовых культур (АТТС, Манассас, штат Виргиния), выращивали в RPMI 1640, дополненной 10% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сыворотки (Invitrogen, Карлсбад, штат Калифорния) и 1% пенициллина/стрептомицина/L-глутамин при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> и 95% влажности и поддерживали при 0,1-1 миллиона клеток на мл. Клетки высевали в 6-луночные планшеты при 4 миллионах клеток на лунку в 2 мл полной среды для роста и обрабатывали с помощью серийного разведения тестовых соединений, объединенных либо с 100 нМ дексаметазона (Selleckchem, Хьюстон, штат Техас), либо равным объемом DMSO в течение 24 ч. при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> и 95% влажности. В конце периода инкубирования клетки промывают с помощью PBS, дополненного 1X ингибитором протеаз Halt, 1X ингибитором фосфатаз Halt, 1X смесью ингибиторов фосфатаз 2 Sigma и 1X EDTA и затем лизировали с помощью реагента для экстракции белков млекопитающих M-PER, дополненного 3X смеси ингибиторов, описанной выше. Клеточные лизаты подвергали воздействию ультразвука с применением ультразвукового прибора на водяной бане (Qsonica, Ньютаун, штат Коннектикут) и супернатанты кипятили с буфером SDS и восстановителем. Проводили вестерн-блоттинг для подсчета расщепленной каспазы 3, расщепленной каспазы 7, PARP и бета-актина (Cell Signaling Technology, Данверс, штат Массачусетс). Мембраны подвергали визуализации с применением системы для визуализации LI-COR Odyssey CLx (LI-COR, Линкольн, штат Небраска).

[357] Соединение 16 неожиданно индуцировало экспрессию проапоптотических белков в клетках множественной миеломы H929. Фигура, иллюстрирующая расщепленный PARP, расщепленную каспазу 7 и расщепленную каспазу 3, показана на фигуре 5. Уровни апоптотических белков повышались при концентрации в диапазоне от 123 нМ до 10 мМ.

**Пример 190. Подавление пролиферации клеток множественной миеломы и В-клеточной лимфомы**

[358] Клетки H929, RPMI8226, GA-10 и DoHH-2 (№ по каталогу CRL-9068) получали

из Американской коллекции типовых культур (АТТС, Манассас, Виргиния). Клетки H929 поддерживали в среде RPMI-1640, дополненной 20% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сыворотки (№ по каталогу A3840002, ThermoFisher Scientific, Уолтем, штат Массачусетс), 1% пенициллина/ стрептомицина/L-глутамин (№ по каталогу 10378016, ThermoFisher Scientific, Уолтем, штат Массачусетс) и 0,05 мМ 2-меркаптоэтанола (№ по каталогу 21985-023, ThermoFisher Scientific, Уолтем, штат Массачусетс). RPMI8226, GA-10, DoHH-2 поддерживали в среде RPMI-1640, дополненной 10% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сыворотки (№ по каталогу A3840002, ThermoFisher Scientific, Уолтем, штат Массачусетс) и 1% пенициллина/ стрептомицина/L-глутамин (№ по каталогу 10378016, ThermoFisher Scientific, Уолтем, штат Массачусетс). Все клетки выращивали при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> и 95% влажности. Клетки размножали до достижения одного миллиона пятисот тысяч клеток на мл, после чего их пересевали или собирали для применения в анализе.

[359] Для анализа клеточной пролиферации соответствующее количество клеток (сорок тысяч клеток для H929; двадцать тысяч клеток для RPMI8226 и GA-10; восемь тысяч клеток для DoHH-2) высевали на лунку в 200 мкл в соответствующей среде, распределяли в 96-луночный планшет с черными стенками и прозрачным дном. Добавляли серийное разведение тестового соединения в трех повторностях и планшеты инкубировали в течение 72 или 120 ч. при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> и 95% влажности. Применяли несколько стандартных средств, клинически применяемых для лечения множественной миеломы, в случае исследований комбинаций (леналидомид (№ по каталогу S1029, Selleckchem, Хьюстон, штат Техас), бортезомиб (№ по каталогу S1013, Selleckchem, Хьюстон, штат Техас), дексаметазон (№ по каталогу S1322, Selleckchem, Хьюстон, штат Техас), ибрутиниб (Pharmacocyclics, Саннивейл, штат Калифорния)). В конце периода инкубирования в случае H929, RPMI8226 и GA-10 в каждую лунку планшета добавляли по 40 мкл 440 мМ раствора резазурина (Sigma, Сент-Луис, штат Миссури) в PBS и планшеты инкубировали в течение дополнительных 7 ч. при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> и влажности 95%. Планшеты считывали на устройстве для считывания Synergy2 (Biotek, Уинуски, Вермонт) или эквивалентном ему с применением возбуждения при 540 нм и испускания при 600 нм. В конце периода инкубирования DoHH-2 жизнеспособность клеток определяли с применением анализа CellTiter-Glo® (Promega, Мадисон, штат Висконсин). Люминесценцию измеряли с применением ридера EnVision с несколькими режимами (PerkinElmer, Уолтем, штат Массачусетс). Данные анализировали с применением программного обеспечения GraphPad Prism (GraphPad, Сан-Диего, штат Калифорния) с расчетом значений IC50.

[360] Соединение 16 в комбинации со стандартными средствами лечения (SOC), которыми лечат множественную миелому или В-клеточные лимфомы, проявляет аддитивный или синергетический эффект в отношении подавления клеточной пролиферации. Иллюстративные графики показаны на фигуре 6.

**Пример 191. Ксенотрансплантатная модель фармакокинетических/фармакодинамических (PK/PD) исследований CCRF-CEM**

[361] Ксенотрансплантатную модель CCRF-CEM реализовали в соответствии со всеми законодательными, нормативно-правовыми актами и руководствами Национальных институтов здравоохранения (NIH) и после получения одобрения Комитетом по содержанию и использованию лабораторных животных для Labcorp (Энн-Арбор, Мичиган), лаборатории, аккредитованной AAALAC. Пищу и воду предоставляли в свободном доступе. Всех мышей подвергали осмотру на предмет появления клинических признаков по меньшей мере один раз в сутки. Самкам мышей Envigo C.B-17 SCID (в возрасте 6-7 недель) инокулировали подкожно сразу ниже правой верхней части подмышечной впадины десять миллионов клеток в фосфатно-солевом буфере Дульбекко с применением иглы калибра 27 и шприца. Когда значения опухолевой нагрузки достигали  $200 \text{ мм}^3$  в среднем на день 22, мышей произвольным образом распределяли по группам так, чтобы средняя опухолевая нагрузка для всех групп находилась в пределах 10% от общей средней опухолевой нагрузки для исследуемой популяции. Группы подвергали воздействию в дни 23-24 следующим образом: в день 23 контрольная среда-носитель (вводили дозу перорально и IP для имитации группы комбинации) (n=9); вводили дозу ASНазы (Abcam, Кембридж, Великобритания) IP при 1000 ед/кг/день (n=9). В день 24 вводили дозу контрольной среды-носителя перорально (вводили дозу перорально и IP для имитации группы комбинации) (n=9); вводили дозу соединения 16 перорально при 50 мг/кг (n=10) и вводили дозу ASНазы (Abcam, Кембридж, Великобритания) IP при 1000 ед/кг (n=9) за 2 ч. до сбора образцов; вводили дозу соединения 16 перорально при 25 мг/кг (n=10) и вводили дозу ASНазы (Abcam, Кембридж, Великобритания) IP при 1000 ед/кг (n=9) за 2 ч. до сбора образцов через 2, 6 и 10 ч. после введения дозы соединения 16. Образцы крови собирали в пробирки K2EDTA и перерабатывали в плазму крови, мгновенно замораживали в жидком азоте, затем хранили при  $-80^\circ\text{C}$ . Образцы плазмы крови подвергали фармакокинетическому анализу с применением анализа жидкостной хроматографии в тандеме с масс-спектрометрией (Cayman Chemical, Энн-Арбор, Мичиган). Опухоли и ткани поджелудочной железы собирали и растирали в порошок над жидким азотом в пакетах covaris и хранили при  $-80^\circ\text{C}$ . Fr образец ткани, представляющий собой обработанные примерно 30 мг опухоли или ткани поджелудочной железы, лизировали в буфере для лизирования mPER (Thermo Fisher Scientific, Уолтем, штат Массачусетс), дополненном 3X ингибитором протеаз Halt, 3X ингибитором фосфатаз Halt, 3X смесью ингибиторов фосфатаз Sigma 2 и 3X EDTA на льду, затем гомогенизировали с применением Bead Ruptor 96 (Omni, Кеннесо, штат Джорджия). Образцы затем центрифугировали при 21000 g в течение 10 мин. при  $4^\circ\text{C}$ . Очищенные лизаты затем переносили в охлажденные на льду 96-луночные планшеты с коническим дном лунок, запечатывали, затем хранили при  $-80^\circ\text{C}$ . На следующий день образцы оттаивали на льду с последующим центрифугированием при 3739 g в течение 10 мин. при  $4^\circ\text{C}$ . Очищенные лизаты затем переносили в охлажденные на льду 96-луночные планшеты с коническим дном лунок. Концентрации белков определяли с применением набора для анализа белков BCA (Thermo Fisher Scientific, Уолтем, штат Массачусетс). Лизаты нормализовывали до 10 мкг/мкл перед кипячением в 4X буфере для

образцов SDS и восстановителе. Образцы определяли с применением SDS-PAGE, затем анализировали с применением вестерн-блоттинга для количественного определения фосфо-GCN2 (Thr899) (Abcam, Кембридж, Великобритания), общего GCN2, ATF4 и бета-актина (Cell Signaling Technology, Данверс, штат Массачусетс). Мембраны подвергают визуализации с применением системы для визуализации LI-COR Odyssey CLx (LI-COR, Линкольн, штат Небраска). Данные анализируют с применением программного обеспечения GraphPad Prism (GraphPad, Сан-Диего, штат Калифорния) с расчетом % ингибирования.

[362] Соединение 16 в комбинации с ASНазой ингибирует GCN2-опосредованные уровни ATF4 в ксенотрансплантатной модели лейкоза CCRF-CEM. Как показано на фигуре 7, соединение 16 ингибировало образование уровней ATF4 на 81-98% по сравнению с контрольной средой-носителем при введении дозы 50 мг/кг перорально и ингибировало образование уровней ATF4 на 69-92% по сравнению с контрольной средой-носителем при введении дозы 25 мг/кг перорально. Соответствующие уровни соединения 16 в плазме крови определяли при PD в моменты времени 2, 6 и 10 часов после введения дозы.

#### **Пример 192. Ксенотрансплантатная модель MV-4-11 эффективности**

[363] Ксенотрансплантатную модель острого миелоидного лейкоза MV-4-11 реализовали в соответствии со всеми законодательными, нормативно-правовыми актами и руководствами Национальных институтов здравоохранения (NIH) и после получения одобрения Комитетом по содержанию и использованию лабораторных животных для Crown Bioscience (Тайвань, Китай), лаборатории, аккредитованной AAALAC. Пищу и воду предоставляли в свободном доступе. Всех мышей подвергали осмотру на предмет появления клинических признаков по меньшей мере один раз в сутки. Самкам NOD/SCID (в возрасте 6-9 недель; Vital River Laboratories Research Models и Services (Пекин, Китай)) подкожно инокулировали в правую переднюю боковую область пять миллионов клеток в фосфатно-солевой буфер Дульбекко:матригель(1:1) с применением иглы калибра 27 и шприца. Когда значения опухолевой нагрузки достигали 150 мм<sup>3</sup> в среднем на день 7, мышей произвольным образом распределяли по группам так, чтобы средняя опухолевая нагрузка для всех групп находилась в пределах 10% от общей средней опухолевой нагрузки для исследуемой популяции. Группы подвергали воздействию в дни 7-21 следующим образом: контрольная среда-носитель (вводили дозу перорально и IP для имитации группы комбинации (n=10); вводили дозу соединения 16 перорально при 25 мг/кг/день (n=10); вводили дозу IP лейназы (Куоуа Кигин, Япония) при 1000 ед/кг/день (n=10); вводили дозу IP лейназы (Куоуа Кигин, Япония) при 1000 ед/кг/день (n=10) и вводили дозу соединения 16 перорально при 25 мг/кг/день (n=10). Объем опухоли и вес тела измеряли три раза в неделю. Опухолевую нагрузку (мг) оценивали на основании измерений штангенциркулем по формуле: опухолевая нагрузка (мг=мм<sup>3</sup>)=(длина x ширина<sup>2</sup>)/2.

[364] Соединение 16 в комбинации с ASНазой подавляет рост опухоли MV-4-11 при введении дозы перорально. Как показано на фигуре 8, соединение 16 индуцировало регрессию опухоли при введении дозы при 25 мг/кг/день в течение 14 дней в комбинации с

лейназой, дозированной при 1000 ед/кг.

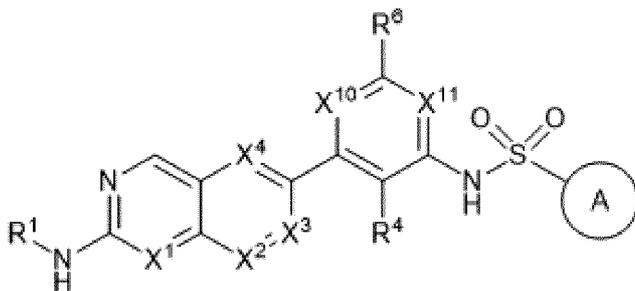
### **ЭКВИВАЛЕНТЫ**

[365] Хотя конкретные варианты осуществления были рассмотрены, предоставленное выше описание является иллюстративными и неограничивающими. Множество вариаций вариантов осуществления будут ясны специалистам в данной области при прочтении данного описания. Полный объем раскрытого должен быть определен посредством ссылки на формулу изобретения, наряду с ее полным объемом эквивалентов, и описания, наряду с такими вариациями.

[366] Если не указано иное, все числа, указывающие количества ингредиентов, условия реакций и т. д., применяемые в описании и формуле изобретения, следует понимать, как модифицированные во всех случаях термином «приблизительно». Соответственно, если не указано иное, числовые параметры, представленные в данном описании, и прилагаемая формула изобретения являются приблизительными и могут различаться в зависимости от необходимых для получения свойств.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой I:



Формула I,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:

X<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из CH и N;

каждый из X<sup>2</sup> и X<sup>3</sup> независимо выбран из группы, состоящей из N, CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>,

при условии, что X<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из CH и N, и X<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>;

при условии, что X<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и X<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из CH и N;

X<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из CR<sup>3</sup> и N;

X<sup>10</sup> выбран из группы, состоящей из CR<sup>5</sup> и N;

X<sup>11</sup> выбран из группы, состоящей из CR<sup>7</sup> и N;

R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила, (C=O)R<sup>13</sup>, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из H и алкила;

R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена;

каждый из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и CN;

каждый из R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила;

R<sup>13</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила,

гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

A выбран из группы, состоящей из замещенного 5-членного гетероарила, замещенного 6-членного гетероарила, пиридона и замещенного арильного кольца;

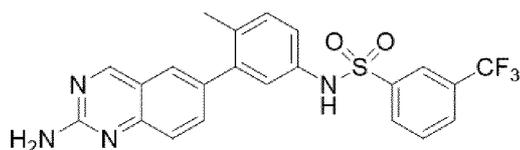
L<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из прямой связи и алкила, где алкил необязательно замещен (E<sup>21</sup>)<sub>p</sub>;

E<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила,

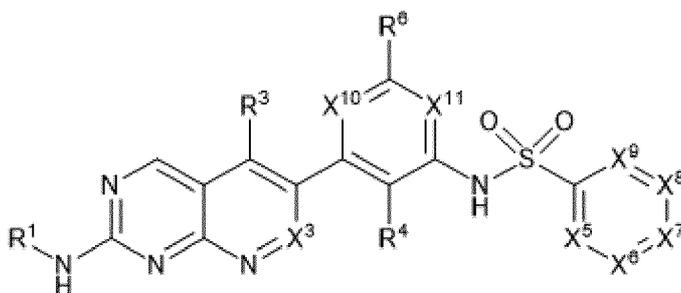
где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила;

E<sup>21</sup> в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена; и

каждый p независимо равняется 0, 1 или 2; при условии, что соединение не представляет собой:



2. Соединение, представленное формулой I-A:



Формула I-A,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:

X<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>;

$X^5$  выбран из группы, состоящей из  $CR^8$  и N;

$X^6$  выбран из группы, состоящей из  $CR^9$  и N;

$X^7$  выбран из группы, состоящей из  $CR^{10}$  и N;

$X^8$  выбран из группы, состоящей из  $CR^{11}$  и N;

$X^9$  выбран из группы, состоящей из  $CR^8$  и N,

при условии, что не более чем три из  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $X^8$  и  $X^9$  представляют собой N;

$X^{10}$  выбран из группы, состоящей из  $CR^5$  и N;

$X^{11}$  выбран из группы, состоящей из  $CR^7$  и N;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из H, алкила,  $(C=O)R^{13}$ , циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила обязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил обязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из H и алкила;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена;

каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и CN;

каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила;

$R^8$  выбран из группы, состоящей из алкокси, алкиламино, циклоалкокси, циклоалкиламино, галогена, H, алкила, галогеналкокси, галогеналкила, амида, алкоксикарбонила, гидроксиалкила, гидрокси и CN;

каждый из  $R^9$ ,  $R^{10}$  и  $R^{11}$  независимо выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, амина, аминоалкила, аминокциклоалкила, аминоккарбонила, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино, H, цианоалкила, алкила, циклоалкила, галогеналкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила;

$R^{13}$  выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила обязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил обязательно замещен одним или более вариантами

заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1-C_6$ алкила, где  $C_1-C_6$ алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;

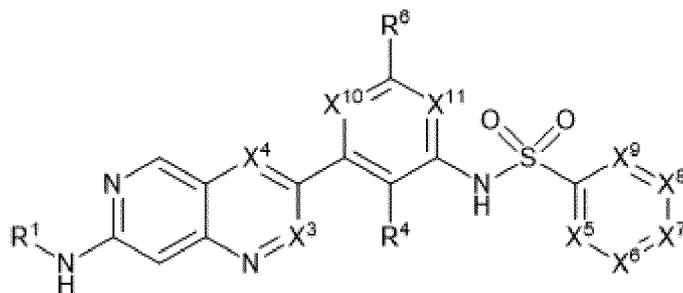
$E^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила,

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила;

$E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена; и

каждый p независимо равняется 0, 1 или 2.

3. Соединение, представленное формулой I-B:



Формула I-B,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:

$X^3$  выбран из группы, состоящей из CH, C-O- $L^2$ - $E^2$ , C- $L^2$ - $E^2$  и C-N( $R^2$ )- $L^2$ - $E^2$ ;

$X^4$  выбран из группы, состоящей из  $CR^3$  и N;

$X^5$  выбран из группы, состоящей из  $CR^8$  и N;

$X^6$  выбран из группы, состоящей из  $CR^9$  и N;

$X^7$  выбран из группы, состоящей из  $CR^{10}$  и N;

$X^8$  выбран из группы, состоящей из  $CR^{11}$  и N;

$X^9$  выбран из группы, состоящей из  $CR^8$  и N;

при условии, что не более чем три из  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $X^8$  и  $X^9$  представляют собой N;

$X^{10}$  выбран из группы, состоящей из  $CR^5$  и N;

$X^{11}$  выбран из группы, состоящей из  $CR^7$  и N;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из H, алкила, (C=O) $R^{13}$ , циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из H и алкила;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена;

каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и CN;

каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила;

$R^8$  выбран из группы, состоящей из алкокси, алкиламино, циклоалкокси, циклоалкиламино, галогена, H, алкила, галогеналкокси, галогеналкила, амида, алкоксикарбонила, гидроксиалкила, гидрокси и CN;

каждый из  $R^9$ ,  $R^{10}$  и  $R^{11}$  независимо выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, амина, аминоалкила, аминоциклоалкила, аминокарбонила, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино, H, цианоалкила, алкила, циклоалкила, галогеналкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила;

$R^{13}$  выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1$ - $C_6$ алкила, где  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ );

$E^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила,

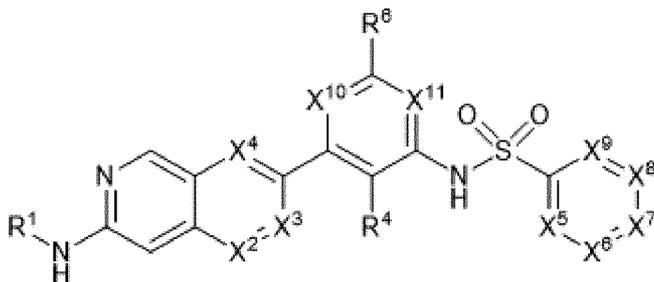
где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо,

циано и цианоалкила;

$E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена; и

каждый  $p$  независимо равняется 0, 1 или 2.

4. Соединение, представленное формулой I-C:



Формула I-C,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:

каждый из  $X^2$  и  $X^3$  независимо выбран из группы, состоящей из N, CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>,

при условии, что  $X^2$  выбран из группы, состоящей из CH и N, и  $X^3$  выбран из группы, состоящей из CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>;

при условии, что  $X^2$  выбран из группы, состоящей из CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и  $X^3$  выбран из группы, состоящей из CH и N;

$X^4$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>3</sup> и N;

$X^5$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>8</sup> и N;

$X^6$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>9</sup> и N;

$X^7$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>10</sup> и N;

$X^8$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>11</sup> и N;

$X^9$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>8</sup> и N;

при условии, что не более чем три из  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $X^8$  и  $X^9$  представляют собой N;

$X^{10}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>5</sup> и N;

$X^{11}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>7</sup> и N;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из H, алкила, (C=O)R<sup>13</sup>, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси,

галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из H и алкила;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена;

каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и CN;

каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила;

$R^8$  выбран из группы, состоящей из алкокси, алкиламино, циклоалкокси, циклоалкиламино, галогена, H, алкила, галогеналкокси, галогеналкила, амида, алкоксикарбонила, гидроксиалкила, гидрокси и CN;

каждый из  $R^9$ ,  $R^{10}$  и  $R^{11}$  независимо выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, амина, аминалкила, аминоциклоалкила, аминикарбонила, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино, H, цианоалкила, алкила, циклоалкила, галогеналкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила;

$R^{13}$  выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1$ - $C_6$ алкила, где  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;

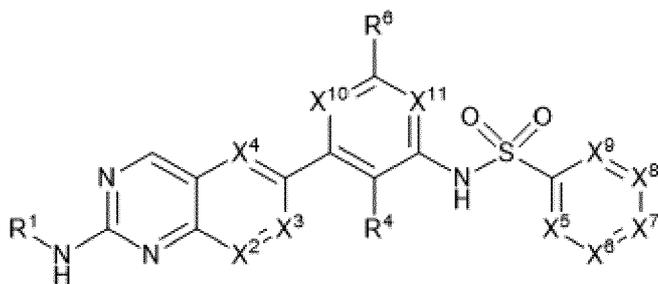
$E^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила,

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила;

$E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена; и

каждый p независимо равняется 0, 1 или 2.

5. Соединение, представленное формулой I-D:



Формула I-D,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:

каждый из  $X^2$  и  $X^3$  независимо выбран из группы, состоящей из N, CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>,

при условии, что  $X^2$  выбран из группы, состоящей из CH и N, и  $X^3$  выбран из группы, состоящей из CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>;

при условии, что  $X^2$  выбран из группы, состоящей из CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и  $X^3$  выбран из группы, состоящей из CH и N;

$X^4$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>3</sup> и N;

$X^5$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>8</sup> и N;

$X^6$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>9</sup> и N;

$X^7$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>10</sup> и N;

$X^8$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>11</sup> и N;

$X^9$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>8</sup> и N;

при условии, что не более чем три из  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $X^8$  и  $X^9$  представляют собой N;

$X^{10}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>5</sup> и N;

$X^{11}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>7</sup> и N;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из H, алкила, (C=O)R<sup>13</sup>, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из H и алкила;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена;

каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и CN;

каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила;

$R^8$  выбран из группы, состоящей из алкокси, алкиламино, циклоалкокси, циклоалкиламино, галогена, Н, алкила, галогеналкокси, галогеналкила, амида, алкоксикарбонила, гидроксиалкила, гидрокси и CN;

каждый из  $R^9$ ,  $R^{10}$  и  $R^{11}$  независимо выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, амина, аминоалкила, аминоциклоалкила, аминокарбонила, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино, Н, цианоалкила, алкила, циклоалкила, галогеналкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила;

$R^{13}$  выбран из группы, состоящей из Н, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила обязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил обязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1$ - $C_6$ алкила, где  $C_1$ - $C_6$ алкил обязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;

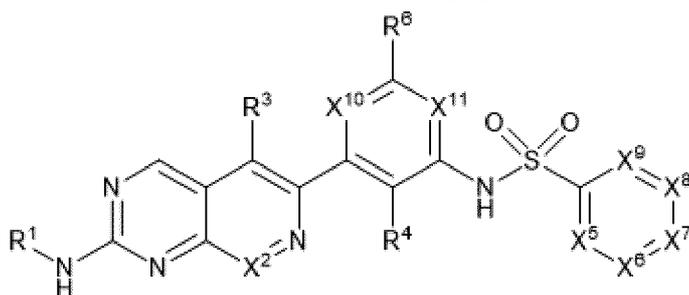
$E^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила, Н, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила,

где гетероциклил обязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила;

$E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из Н, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена; и

каждый p независимо равняется 0, 1 или 2.

6. Соединение, представленное формулой I-E:



Формула I-E,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер,  
где:

$X^2$  выбран из группы, состоящей из  $\text{CH}$ ,  $\text{C-O-L}^2\text{-E}^2$ ,  $\text{C-L}^2\text{-E}^2$  и  $\text{C-N(R}^2\text{)-L}^2\text{-E}^2$ ;

$X^5$  выбран из группы, состоящей из  $\text{CR}^8$  и  $\text{N}$ ;

$X^6$  выбран из группы, состоящей из  $\text{CR}^9$  и  $\text{N}$ ;

$X^7$  выбран из группы, состоящей из  $\text{CR}^{10}$  и  $\text{N}$ ;

$X^8$  выбран из группы, состоящей из  $\text{CR}^{11}$  и  $\text{N}$ ;

$X^9$  выбран из группы, состоящей из  $\text{CR}^8$  и  $\text{N}$ ;

при условии, что не более чем три из  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $X^8$  и  $X^9$  представляют собой  $\text{N}$ ;

$X^{10}$  выбран из группы, состоящей из  $\text{CR}^5$  и  $\text{N}$ ;

$X^{11}$  выбран из группы, состоящей из  $\text{CR}^7$  и  $\text{N}$ ;

$\text{R}^1$  выбран из группы, состоящей из  $\text{H}$ , алкила,  $(\text{C=O})\text{R}^{13}$ , циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$\text{R}^2$  выбран из группы, состоящей из  $\text{H}$  и алкила;

$\text{R}^3$  выбран из группы, состоящей из  $\text{H}$ , алкила и галогена;

каждый из  $\text{R}^4$  и  $\text{R}^5$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $\text{H}$ , алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и  $\text{CN}$ ;

каждый из  $\text{R}^6$  и  $\text{R}^7$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $\text{H}$  и алкила;

$\text{R}^8$  выбран из группы, состоящей из алкокси, алкиламино, циклоалкокси, циклоалкиламино, галогена,  $\text{H}$ , алкила, галогеналкокси, галогеналкила, амида, алкоксикарбонила, гидроксиалкила, гидрокси и  $\text{CN}$ ;

каждый из  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$  и  $\text{R}^{11}$  независимо выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, амина, аминоалкила, аминокциклоалкила, аминоккарбонила, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино,  $\text{H}$ , цианоалкила, алкила, циклоалкила, галогеналкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила;

$\text{R}^{13}$  выбран из группы, состоящей из  $\text{H}$ , алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более

вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидроксид, гидроксидалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидроксид, гидроксидалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1-C_6$ алкила, где  $C_1-C_6$ алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;

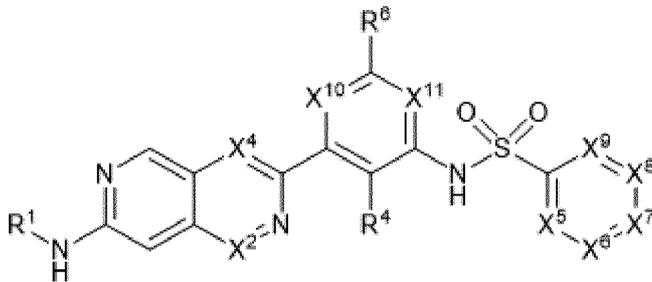
$E^2$  выбран из группы, состоящей из гидроксид, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила,

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидроксид, гидроксидалкила, оксо, циано и цианоалкила;

$E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидроксид, гидроксидалкила и галогена; и

каждый p независимо равняется 0, 1 или 2.

7. Соединение, представленное формулой I-F:



Формула I-F,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:

$X^2$  выбран из группы, состоящей из CH, C-O- $L^2$ - $E^2$ , C- $L^2$ - $E^2$  и C-N( $R^2$ )- $L^2$ - $E^2$ ;

$X^4$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>3</sup> и N;

$X^5$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>8</sup> и N;

$X^6$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>9</sup> и N;

$X^7$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>10</sup> и N;

$X^8$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>11</sup> и N;

$X^9$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>8</sup> и N;

при условии, что не более чем три из  $X^5$ ,  $X^6$ ,  $X^7$ ,  $X^8$  и  $X^9$  представляют собой N;

$X^{10}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>5</sup> и N;

$X^{11}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>7</sup> и N;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из H, алкила,  $(C=O)R^{13}$ , циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из H и алкила;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена;

каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и CN;

каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила;

$R^8$  выбран из группы, состоящей из алкокси, алкиламино, циклоалкокси, циклоалкиламино, галогена, H, алкила, галогеналкокси, галогеналкила, амида, алкоксикарбонила, гидроксиалкила, гидрокси и CN;

каждый из  $R^9$ ,  $R^{10}$  и  $R^{11}$  независимо выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, амина, аминоалкила, аминокциклоалкила, аминоккарбонила, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино, H, цианоалкила, алкила, циклоалкила, галогеналкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила;

$R^{13}$  выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1$ - $C_6$ алкила, где  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;

$E^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила,

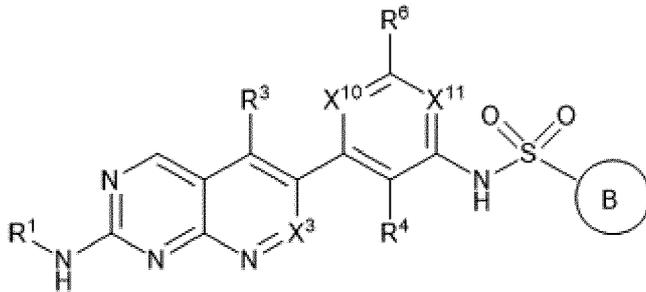
где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами

заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила;

$E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена; и

каждый  $p$  независимо равняется 0, 1 или 2.

8. Соединение, представленное формулой I-G:



Формула I-G,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:

$X^3$  выбран из группы, состоящей из CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>;

$X^{10}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>5</sup> и N;

$X^{11}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>7</sup> и N;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из H, алкила, (C=O)R<sup>13</sup>, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из H и алкила;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена;

каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и CN;

каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила;

$R^{12}$  отдельно и независимо выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, амина, аминоалкила, аминоциклоалкила, аминокарбонила, ациламино, галогена, циано, галогеналкила, алкокси,

алкиламино, Н, цианоалкила, алкила, циклоалкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклила и гетероциклилалкила;

$R^{13}$  выбран из группы, состоящей из Н, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминокалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминокалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

В выбран из группы, состоящей из пятичленного гетероарила, шестичленного гетероарила и пиридона, где пяти- или шестичленное гетероарильное кольцо или пиридон необязательно замещены  $R^{12}$  в каждом замещаемом положении;

$L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1$ - $C_6$ алкила, где  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;

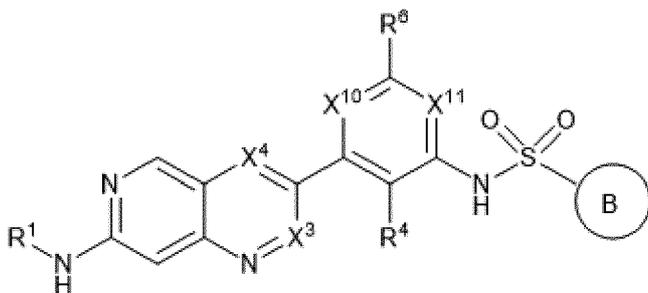
$E^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила, Н, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила,

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила;

$E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из Н, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена;

и каждый p независимо равняется 0, 1 или 2.

9. Соединение, представленное формулой I-H:



Формула I-H,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:

$X^3$  выбран из группы, состоящей из  $\text{CH}$ ,  $\text{C-O-L}^2\text{-E}^2$ ,  $\text{C-L}^2\text{-E}^2$  и  $\text{C-N(R}^2\text{)-L}^2\text{-E}^2$ ;

$X^4$  выбран из группы, состоящей из  $\text{CR}^3$  и  $\text{N}$ ;

$X^{10}$  выбран из группы, состоящей из  $\text{CR}^5$  и  $\text{N}$ ;

$X^{11}$  выбран из группы, состоящей из  $\text{CR}^7$  и  $\text{N}$ ;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из  $\text{H}$ , алкила,  $(\text{C=O})\text{R}^{13}$ , циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из  $\text{H}$  и алкила;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из  $\text{H}$ , алкила и галогена;

каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $\text{H}$ , алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и  $\text{CN}$ ;

каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $\text{H}$  и алкила;

$R^{12}$  отдельно и независимо выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, амина, аминоалкила, аминокциклоалкила, аминоккарбонила, ациламино, галогена, циано, галогеналкила, алкокси, алкиламино,  $\text{H}$ , цианоалкила, алкила, циклоалкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклила и гетероциклилалкила;

$R^{13}$  выбран из группы, состоящей из  $\text{H}$ , алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$V$  выбран из группы, состоящей из пятичленного гетероарила, шестичленного гетероарила и пиридона, где пяти- или шестичленное гетероарильное кольцо или пиридон необязательно замещены  $R^{12}$  в каждом замещаемом положении;

$L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, где  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил

необязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;

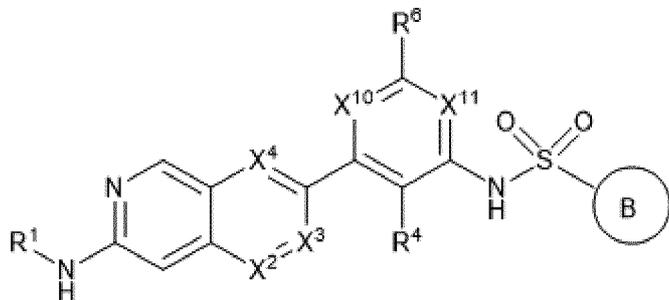
$E^2$  выбран из группы, состоящей из гидроксидной, алкоксидной, алкоксиалкильной, цианогалогенной, сульфонильной, Н, алкильной, аминной, амидной, ацильной, галогеналкоксидной, галогеналкильной и гетероциклической,

где гетероциклический заместитель необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкильной, алкоксидной, амидной, аминной, ацильной, галогеналкильной, галогеналкоксидной, галогенной, гидроксидной, гидроксиалкильной, оксо-, циано- и цианоалкильной;

$E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из Н, алкильной, циклоалкильной, алкоксидной, циано-, цианоалкильной, галогеналкоксидной, галогеналкильной, гидроксидной, гидроксиалкильной и галогенной; и

каждый  $p$  независимо равняется 0, 1 или 2.

10. Соединение, представленное формулой I-J:



Формула I-J,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:

каждый из  $X^2$  и  $X^3$  независимо выбран из группы, состоящей из N, CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>,

при условии, что  $X^2$  выбран из группы, состоящей из CH и N, и  $X^3$  выбран из группы, состоящей из CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>;

при условии, что  $X^2$  выбран из группы, состоящей из CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и  $X^3$  выбран из группы, состоящей из CH и N;

$X^4$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>3</sup> и N;

$X^{10}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>5</sup> и N;

$X^{11}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>7</sup> и N;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из Н, алкильной, (C=O)R<sup>13</sup>, циклоалкильной, алкоксиалкильной, циклоалкоксиалкильной, аминоалкильной, гетероциклической, гетероциклической алкильной, арильной, гетероарильной и гетероарильной алкильной,

где каждый из арильной и гетероарильной заместителей необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкильной, алкильной, галогеналкоксидной, алкоксидной, галогенной, аминной, амидной, ацильной, алкоксиалкильной, гидроксидной, гидроксиалкильной, циано-, цианоалкильной и гетероциклической, и

где гетероциклический заместитель необязательно замещен одним или более вариантами

заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из H и алкила;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена;

каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и CN;

каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила;

$R^{12}$  отдельно и независимо выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, амина, аминоалкила, аминокциклоалкила, аминоккарбонила, ациламино, галогена, циано, галогеналкила, алкокси, алкиламино, H, цианоалкила, алкила, циклоалкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклила и гетероциклилалкила;

$R^{13}$  выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$V$  выбран из группы, состоящей из пятичленного гетероарила, шестичленного гетероарила и пиридона, где пяти- или шестичленное гетероарильное кольцо или пиридон необязательно замещены  $R^{12}$  в каждом замещаемом положении;

$L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1-C_6$ алкила, где  $C_1-C_6$ алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;

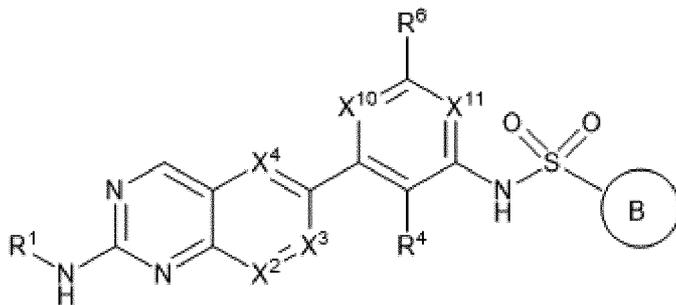
$E^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила,

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила;

$E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена; и

каждый  $p$  независимо равняется 0, 1 или 2.

11. Соединение, представленное формулой I-K:



Формула I-K,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:

каждый из  $X^2$  и  $X^3$  независимо выбран из группы, состоящей из N, CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>,

при условии, что  $X^2$  выбран из группы, состоящей из CH и N, и  $X^3$  выбран из группы, состоящей из CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>;

при условии, что  $X^2$  выбран из группы, состоящей из CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и  $X^3$  выбран из группы, состоящей из CH и N;

$X^4$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>3</sup> и N;

$X^{10}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>5</sup> и N;

$X^{11}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>7</sup> и N;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из H, алкила, (C=O)R<sup>13</sup>, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфоила;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из H и алкила;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена;

каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и CN;

каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила;

$R^{12}$  отдельно и независимо выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, амина, аминоалкила, аминоциклоалкила, аминокарбонила, ациламино, галогена, циано, галогеналкила, алкокси, алкиламино, H, цианоалкила, алкила, циклоалкила, циклоалкокси, циклоалкиламино,

гетероциклила и гетероциклилалкила;

$R^{13}$  выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$B$  выбран из группы, состоящей из пятичленного гетероарила, шестичленного гетероарила и пиридона, где пяти- или шестичленное гетероарильное кольцо или пиридон необязательно замещены  $R^{12}$  в каждом замещаемом положении;

$L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1$ - $C_6$ алкила, где  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;

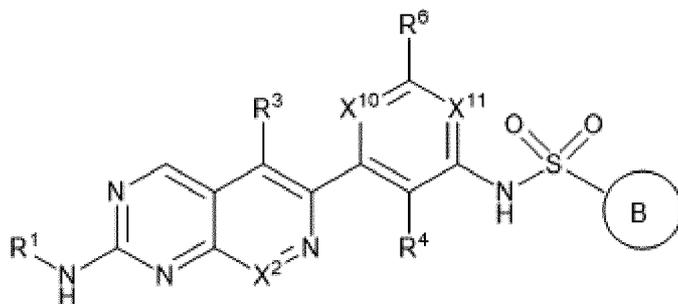
$E^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила,

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила;

$E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена; и

каждый  $p$  независимо равняется 0, 1 или 2.

12. Соединение, представленное формулой I-L:



Формула I-L,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:

$X^2$  выбран из группы, состоящей из  $CH$ ,  $C-O-L^2-E^2$ ,  $C-L^2-E^2$  и  $C-N(R^2)-L^2-E^2$ ;

$X^{10}$  выбран из группы, состоящей из  $CR^5$  и  $N$ ;

$X^{11}$  выбран из группы, состоящей из  $CR^7$  и  $N$ ;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из  $H$ , алкила,  $(C=O)R^{13}$ , циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из  $H$  и алкила;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из  $H$ , алкила и галогена;

каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $H$ , алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и  $CN$ ;

каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $H$  и алкила;

$R^{12}$  отдельно и независимо выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, амина, аминоалкила, аминокциклоалкила, аминоккарбонила, ациламино, галогена, циано, галогеналкила, алкокси, алкиламино,  $H$ , цианоалкила, алкила, циклоалкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклила и гетероциклилалкила;

$R^{13}$  выбран из группы, состоящей из  $H$ , алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$V$  выбран из группы, состоящей из пятичленного гетероарила, шестичленного гетероарила и пиридона, где пяти- или шестичленное гетероарильное кольцо или пиридон необязательно замещены  $R^{12}$  в каждом замещаемом положении;

$L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1-C_6$ алкила, где  $C_1-C_6$ алкил необязательно замещен  $(E^{21})_p$ ;

$E^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано,

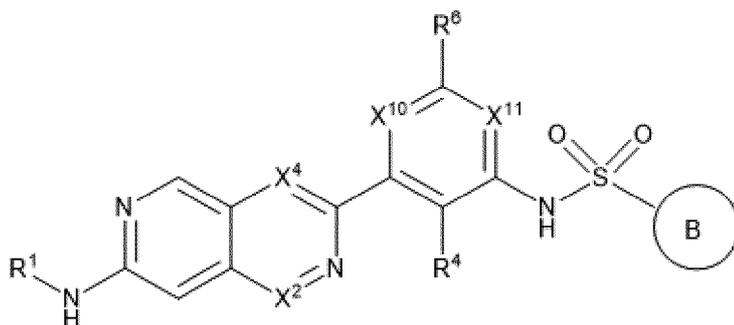
галогена, сульфонилла, Н, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила,

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила;

$E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из Н, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена; и

каждый  $p$  независимо равняется 0, 1 или 2.

13. Соединение, представленное формулой I-M:



Формула I-M,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:

$X^2$  выбран из группы, состоящей из CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>;

$X^4$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>3</sup> и N;

$X^{10}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>5</sup> и N;

$X^{11}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>7</sup> и N;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из Н, алкила, (C=O)R<sup>13</sup>, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонилла;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из Н и алкила;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из Н, алкила и галогена;

каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, Н, алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и CN;



Формула I-N,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:

$X^3$  выбран из группы, состоящей из  $\text{CH}$ ,  $\text{C-O-L}^2\text{-E}^2$ ,  $\text{C-L}^2\text{-E}^2$  и  $\text{C-N(R}^2\text{)-L}^2\text{-E}^2$ ;

$X^{11}$  выбран из группы, состоящей из  $\text{CR}^7$  и  $\text{N}$ ;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из  $\text{H}$ , алкила,  $(\text{C=O})\text{R}^{13}$ , циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из  $\text{H}$  и алкила;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из  $\text{H}$ , алкила и галогена;

каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $\text{H}$ , алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и  $\text{CN}$ ;

$R^6$  выбран из группы, состоящей из галогена,  $\text{H}$  и алкила;

$R^7$  выбран из группы, состоящей из  $\text{H}$  и  $\text{F}$ ;  $R^8$  выбран из группы, состоящей из алкокси, алкиламино, циклоалкокси, циклоалкиламино, галогена,  $\text{H}$ , алкила, галогеналкокси, галогеналкила, амида, алкоксикарбонила, гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, гидрокси и  $\text{CN}$ ;

каждый из  $R^{10}$  и  $R^{11}$  независимо выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, амина, аминоалкила, аминокциклоалкила, аминоккарбонила, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино,  $\text{H}$ , цианоалкила, алкила, циклоалкила, галогеналкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила;  $R^{13}$  выбран из группы, состоящей из  $\text{H}$ , алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1$ - $C_6$ алкила, где  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;

$E^2$  выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила,

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидроксигруппы, гидроксигруппы, оксо, циано и цианоалкила;

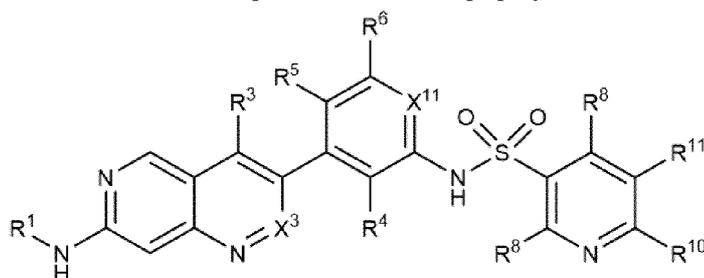
$E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидроксигруппы, гидроксигруппы и галогена; и

каждый p независимо равняется 0, 1 или 2.

15. Соединение по п. 14, где  $X^{11}$  представляет собой  $CR^7$ .

16. Соединение по п. 14, где  $X^{11}$  представляет собой N.

17. Соединение, представленное формулой I-O:



Формула I-O,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:

$X^3$  выбран из группы, состоящей из  $CH$ ,  $C-O-L^2-E^2$ ,  $C-L^2-E^2$  и  $C-N(R^2)-L^2-E^2$ ;

$X^{11}$  выбран из группы, состоящей из  $CR^7$  и N;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из H, алкила,  $(C=O)R^{13}$ , циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидроксигруппы, гидроксигруппы, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидроксигруппы, гидроксигруппы, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из H и алкила;  $R^3$  выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена;

каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, Н, алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и CN;

$R^6$  выбран из группы, состоящей из галогена, Н и алкила;

$R^7$  выбран из группы, состоящей из Н и F;

$R^8$  выбран из группы, состоящей из алкокси, алкиламино, циклоалкокси, циклоалкиламино, галогена, Н, алкила, галогеналкокси, галогеналкила, амида, алкоксикарбонила, гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, гидрокси и CN;

каждый из  $R^{10}$  и  $R^{11}$  независимо выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, амина, аминалкила, аминоциклоалкила, аминокарбонила, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино, Н, цианоалкила, алкила, циклоалкила, галогеналкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила;  $R^{13}$  выбран из группы, состоящей из Н, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1$ - $C_6$ алкила, где  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;

$E^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила, Н, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила,

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила;

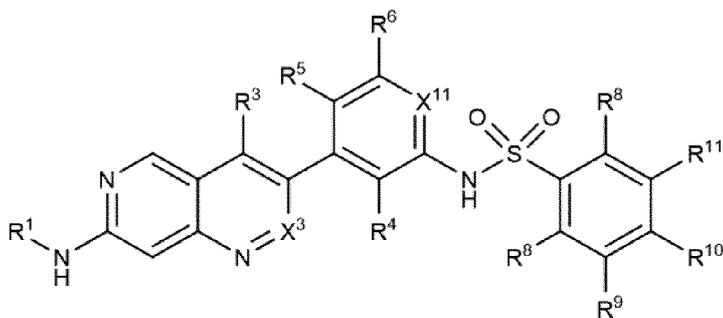
$E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из Н, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена; и

каждый p независимо равняется 0, 1 или 2.

18. Соединение по п. 17, где  $X^{11}$  представляет собой  $CR^7$ .

19. Соединение по п. 17, где  $X^{11}$  представляет собой N.

20. Соединение, представленное формулой I-P:



Формула I-P,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:

$X^3$  выбран из группы, состоящей из CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>;

$X^{11}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>7</sup> и N;

R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила, (C=O)R<sup>13</sup>, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонилла;

R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из H и алкила;

R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена;

каждый из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и CN;

R<sup>6</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила;

R<sup>7</sup> выбран из группы, состоящей из H и F;

R<sup>8</sup> выбран из группы, состоящей из алкокси, алкиламино, циклоалкокси, циклоалкиламино, галогена, H, алкила, галогеналкокси, галогеналкила, амида, алкоксикарбонила, гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, гидрокси и CN;

каждый из R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> и R<sup>11</sup> независимо выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, амина, аминоалкила, аминциклоалкила, аминкарбонила, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино, H, цианоалкила, алкила, циклоалкила, галогеналкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила;

R<sup>13</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоксидалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1$ - $C_6$ алкила, где  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;

$E^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила,

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила;

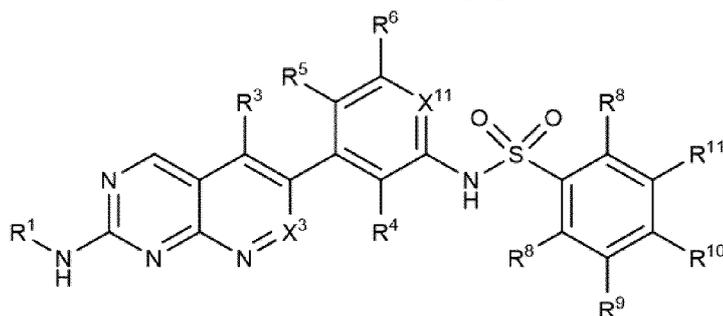
$E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена; и

каждый p независимо равняется 0, 1 или 2.

21. Соединение по п. 20, где  $X^{11}$  представляет собой  $CR^7$ .

22. Соединение по п. 20, где  $X^{11}$  представляет собой N.

23. Соединение, представленное формулой I-Q:



Формула I-Q,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:

$X^3$  выбран из группы, состоящей из  $CH$ ,  $C-O-L^2-E^2$ ,  $C-L^2-E^2$  и  $C-N(R^2)-L^2-E^2$ ;

$X^{11}$  выбран из группы, состоящей из  $CR^7$  и N;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из H, алкила,  $(C=O)R^{13}$ , циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоксидалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более

вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из H и алкила;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена;

каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и CN;

$R^6$  выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила;

$R^7$  выбран из группы, состоящей из H и F;

$R^8$  выбран из группы, состоящей из алкокси, алкиламино, циклоалкокси, циклоалкиламино, галогена, H, алкила, галогеналкокси, галогеналкила, амида, алкоксикарбонила, гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, гидрокси и CN;

каждый из  $R^9$ ,  $R^{10}$  и  $R^{11}$  независимо выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, амина, аминоалкила, аминокислоты, аминокислоты, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино, H, цианоалкила, алкила, циклоалкила, галогеналкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила;

$R^{13}$  выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1$ - $C_6$ алкила, где  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ );

$E^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила,

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амина, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо,

циано и цианоалкила;

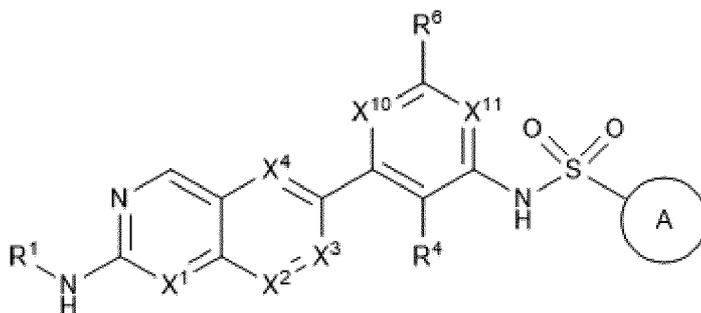
$E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена; и

каждый  $p$  независимо равняется 0, 1 или 2.

24. Соединение по п. 23, где  $X^{11}$  представляет собой  $CR^7$ .

25. Соединение по п. 23, где  $X^{11}$  представляет собой N.

26. Соединение, представленное формулой I:



Формула I,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:

$X^1$  выбран из группы, состоящей CH и N;

каждый из  $X^2$  и  $X^3$  независимо выбран из группы, состоящей из N, CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>,

при условии, что  $X^2$  выбран из группы, состоящей из CH и N, и  $X^3$  выбран из группы, состоящей из CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>;

при условии, что  $X^2$  выбран из группы, состоящей из CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и  $X^3$  выбран из группы, состоящей из CH и N;

$X^4$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>3</sup> и N;

$X^{10}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>5</sup> и N;

$X^{11}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>7</sup> и N;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из H, алкила, (C=O)R<sup>13</sup>, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонилла;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из H и алкила;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена;

каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, amino, алкила, галогеналкила и CN;

каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила;

$R^{13}$  выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

A выбран из группы, состоящей из замещенного 5-членного гетероарила, замещенного 6-членного гетероарила, пиридона и замещенного арильного кольца;

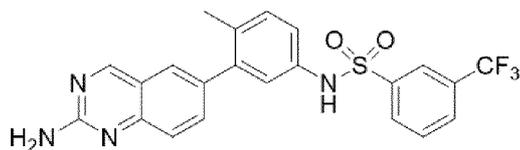
$L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1$ - $C_6$ алкила, где  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;

$E^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила,

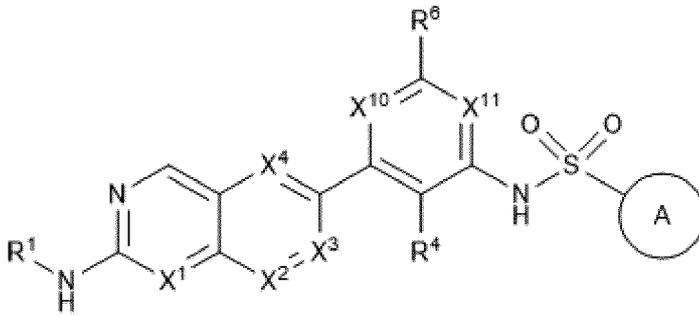
где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила;

$E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена; и

каждый p независимо равняется 0, 1 или 2; при условии, что соединение не представляет собой:



27. Соединение, представленное формулой I:



Формула I,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:

$X^1$  выбран из группы, состоящей из CH и N;

$X^2$  выбран из группы, состоящей из N, CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>;

$X^3$  представляет собой C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>;

$X^4$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>3</sup> и N;

$X^{10}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>5</sup> и N;

$X^{11}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>7</sup> и N;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из H, алкила, (C=O)R<sup>13</sup>, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила, где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из H и алкила;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена;

каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, amino, алкила, галогеналкила и CN;

каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила;

$R^{13}$  выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси,

алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

A выбран из группы, состоящей из замещенного 5-членного гетероарила, замещенного 6-членного гетероарила, пиридона и замещенного арильного кольца;

L<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из прямой связи и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил необязательно замещен (E<sup>21</sup>)<sub>p</sub>;

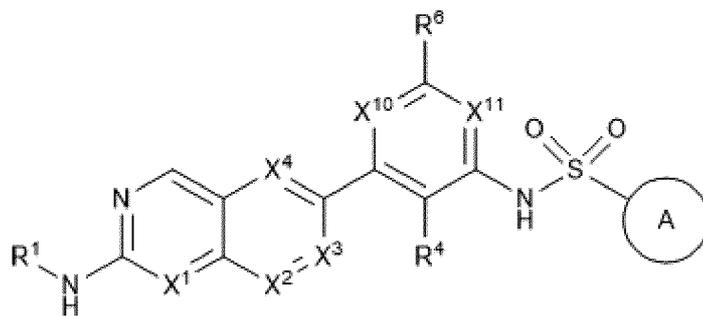
E<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила,

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила;

E<sup>21</sup> в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена; и

каждый p независимо равняется 0, 1 или 2.

28. Соединение, представленное формулой I:



Формула I,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:

X<sup>1</sup> представляет собой CH;

каждый из X<sup>2</sup> и X<sup>3</sup> независимо выбран из группы, состоящей из N, CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>,

при условии, что X<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из CH и N, и X<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>;

при условии, что X<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из CH, C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и X<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из CH и N;

X<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из CR<sup>3</sup> и N;

X<sup>10</sup> выбран из группы, состоящей из CR<sup>5</sup> и N;

X<sup>11</sup> выбран из группы, состоящей из CR<sup>7</sup> и N;

R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила, (C=O)R<sup>13</sup>, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила,

арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из H и алкила;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена;

каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и CN;

каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила;

$R^{13}$  выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

A выбран из группы, состоящей из замещенного 5-членного гетероарила, замещенного 6-членного гетероарила, пиридона и замещенного арильного кольца;

$L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1$ - $C_6$ алкила, где  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;

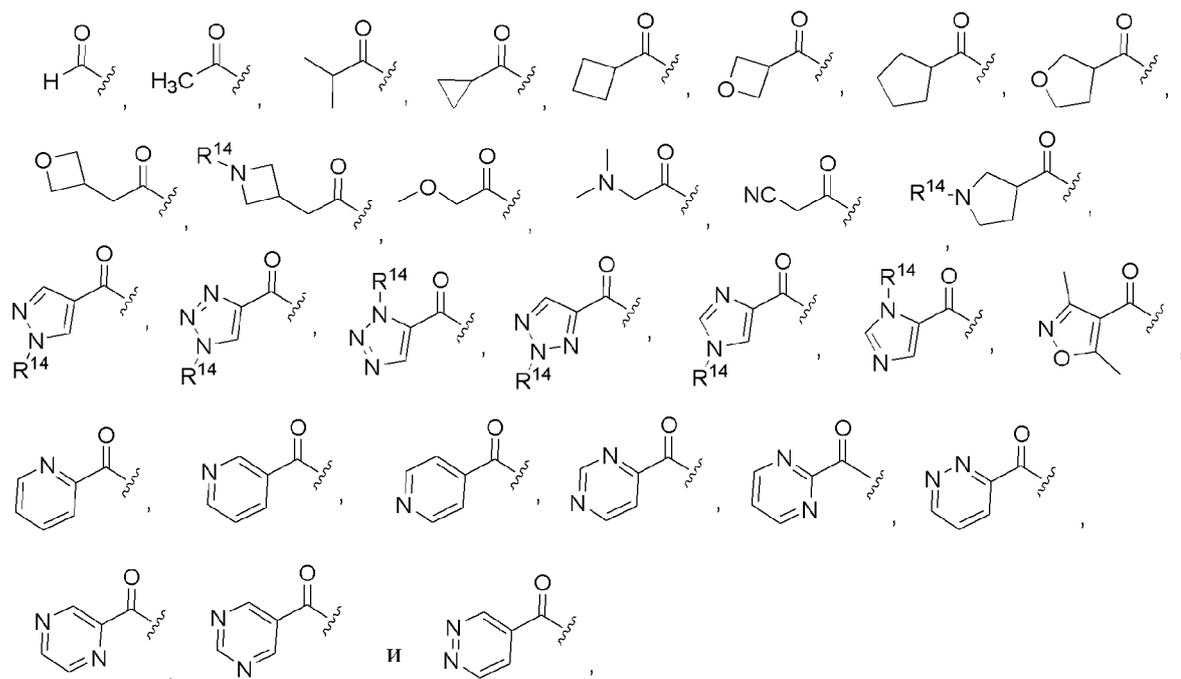
$E^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила,

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила;

$E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена; и

каждый p независимо равняется 0, 1 или 2.





где каждый вариант  $R^{14}$  независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкоксиалкила, галогеналкила, гидроксильалкила и цианоалкила.

34. Соединение по любому из п. 1, п. 26 или п. 27, где  $X^1$  представляет собой N.

35. Соединение по любому из п. 1, п. 26 или п. 27, где  $X^1$  представляет собой CH.

36. Соединение по любому из пп. 1-5, пп. 8-11 или пп. 14-20, где:

$X^2$  выбран из группы, состоящей из N и CH; и

$X^3$  представляет собой C-N( $R^2$ )-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>.

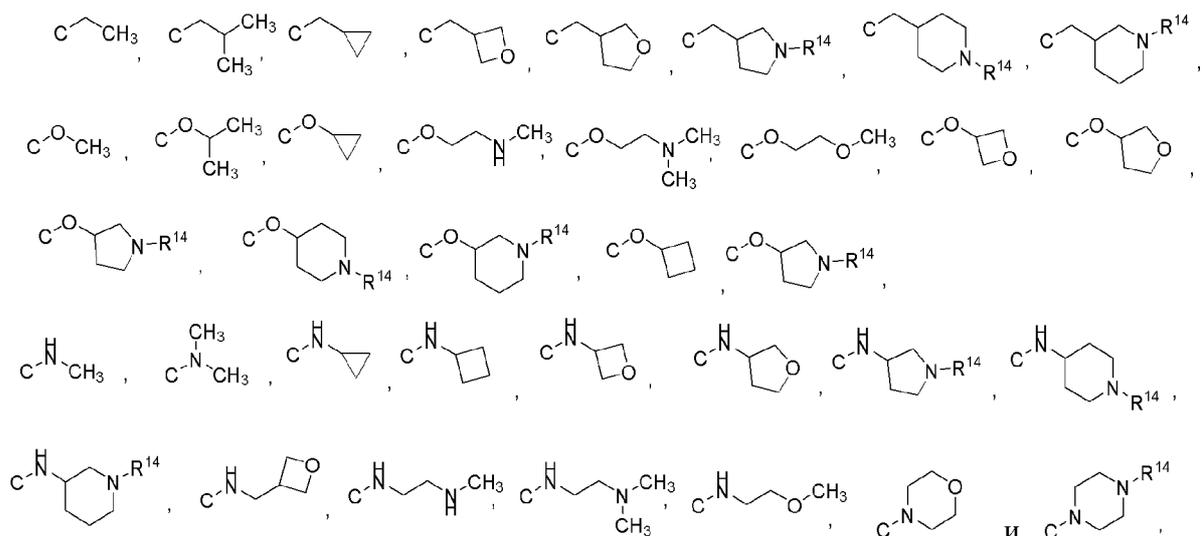
37. Соединение по любому из пп. 1-5, пп. 8-11, пп. 14-28 или п. 36, где  $X^3$  представляет собой C-N( $R^2$ )-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>.

38. Соединение по п. 37, где  $X^3$  представляет собой CN(H)CH<sub>3</sub>.

39. Соединение по любому из пп. 1-5, пп. 8-11 или пп. 14-28, где  $X^2$  представляет собой N, и  $X^3$  представляет собой CCH<sub>3</sub>.

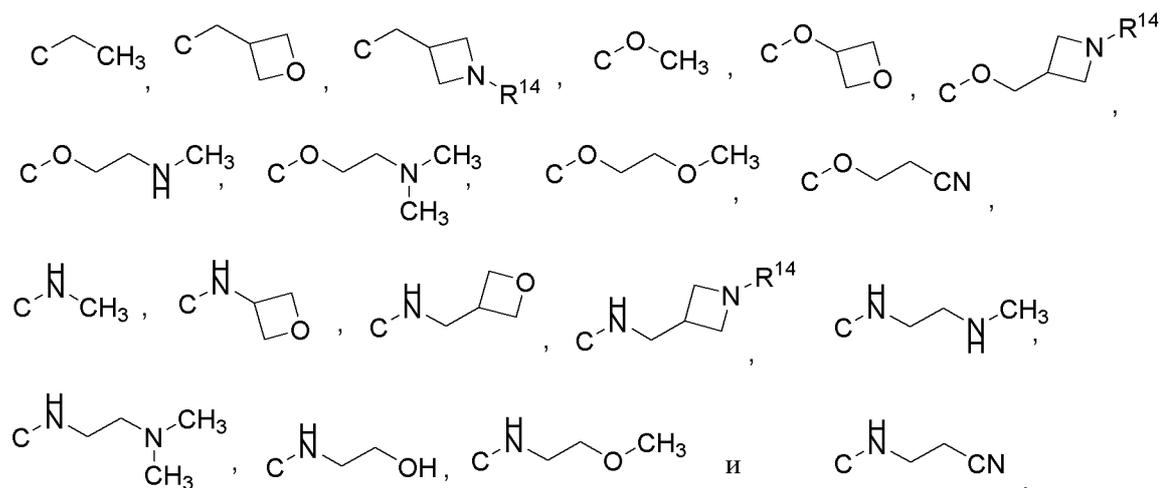
40. Соединение по любому из п. 1, пп. 4-7, пп. 10-13 или пп. 26-28, где  $X^2$  представляет собой CH, и  $X^3$  представляет собой N.

41. Соединения по любому из п. 1, пп. 4-7, пп. 10-13, пп. 26-35, где  $X^2$  выбран из группы, состоящей из:



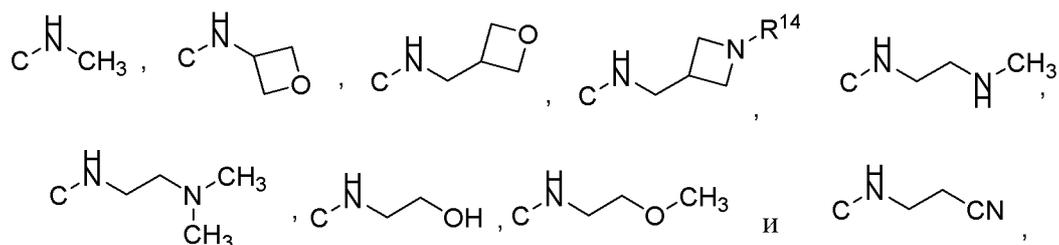
где каждый вариант  $R^{14}$  независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкоксиалкила, галогеналкила, гидроксильалкила и цианоалкила.

42. Соединение по любому из пп. 1-5, пп. 8-11, пп. 14-35, где  $X^3$  выбран из группы, состоящей из:



где каждый вариант  $R^{14}$  независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкоксиалкила, галогеналкила, гидроксильалкила и цианоалкила.

43. Соединение по любому из пп. 1-5, пп. 8-11, пп. 14-37, где  $X^3$  выбран из группы, состоящей из:



где каждый вариант  $R^{14}$  независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила,

алкоксиалкила, галогеналкила, гидроксиалкила и цианоалкила.

44. Соединение по любому из пп. 1-43, где  $X^4$  представляет собой  $CR^3$ .

45. Соединение по любому из пп. 1-44, где  $X^{10}$  представляет собой  $CR^5$ , и  $X^{11}$  представляет собой  $CR^7$ .

46. Соединение по любому из пп. 1-44, где  $X^{10}$  и  $X^{11}$  представляют собой N.

47. Соединение по любому из пп. 1-44, где  $X^{10}$  представляет собой  $CR^5$ , и  $X^{11}$  представляет собой N.

48. Соединение по п. 44, где  $R^3$  выбран из группы, состоящей из H, метила и F.

49. Соединение по любому из пп. 1-48, где каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, Me, OMe,  $CF_3$  и CN.

50. Соединение по любому из пп. 1-49, где каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, Me.

51. Соединение по любому из пп. 1-49, где каждый из  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^7$  независимо представляет собой H или F, и где по меньшей мере один из  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^7$  представляет собой F.

52. Соединение по любому из пп. 1-51, где:

$R^6$  представляет собой F; и

каждый из  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^7$  представляет собой H.

53. Соединение по любому из пп. 1-51, где:

$R^4$  представляет собой F; и

каждый из  $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^7$  представляет собой H.

54. Соединение по любому из пп. 1-51, где:

каждый из  $R^4$  и  $R^6$  представляет собой F, и

каждый из  $R^5$  и  $R^7$  представляет собой H.

55. Соединение по любому из пп. 1-51, где:

каждый из  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой F, и

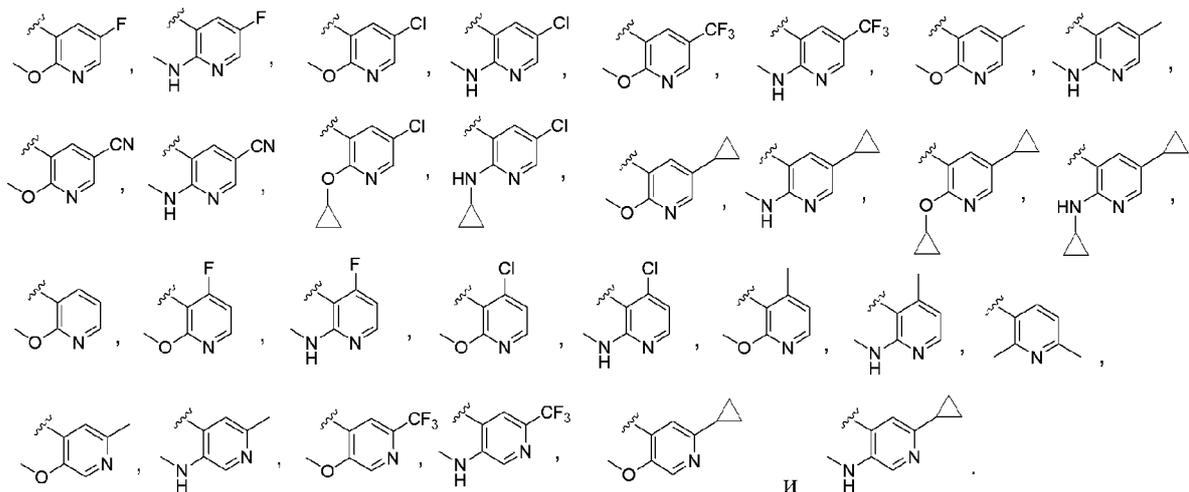
каждый из  $R^6$  и  $R^7$  представляет собой H.

56. Соединение по любому из пп. 1-51, где:

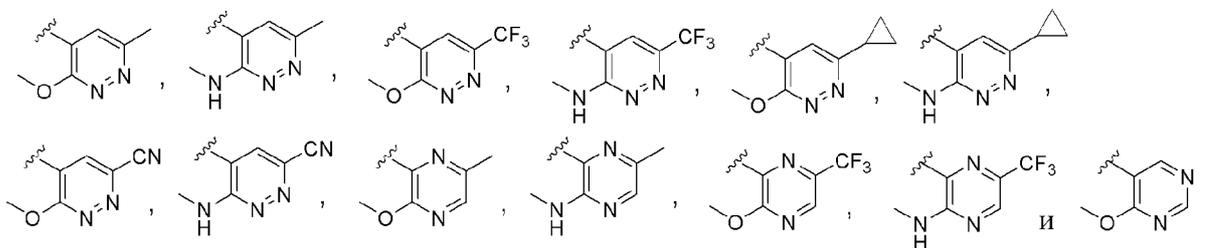
каждый из  $R^5$  и  $R^6$  представляет собой F, и

каждый из  $R^4$  и  $R^7$  представляет собой H.

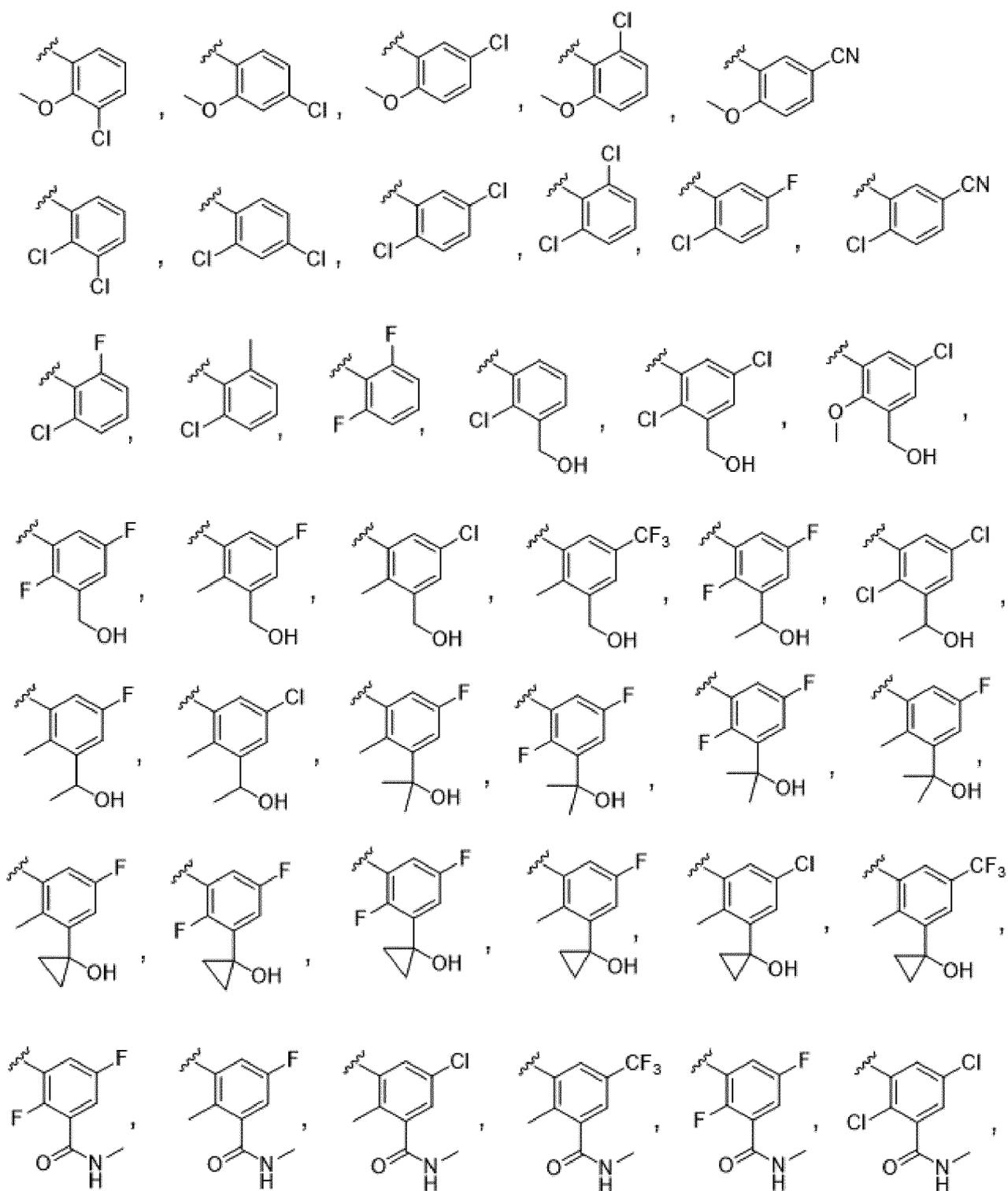
57. Соединение по любому из п. 1, пп. 8-13 или пп. 26-56, где A или B выбраны из группы, состоящей из:



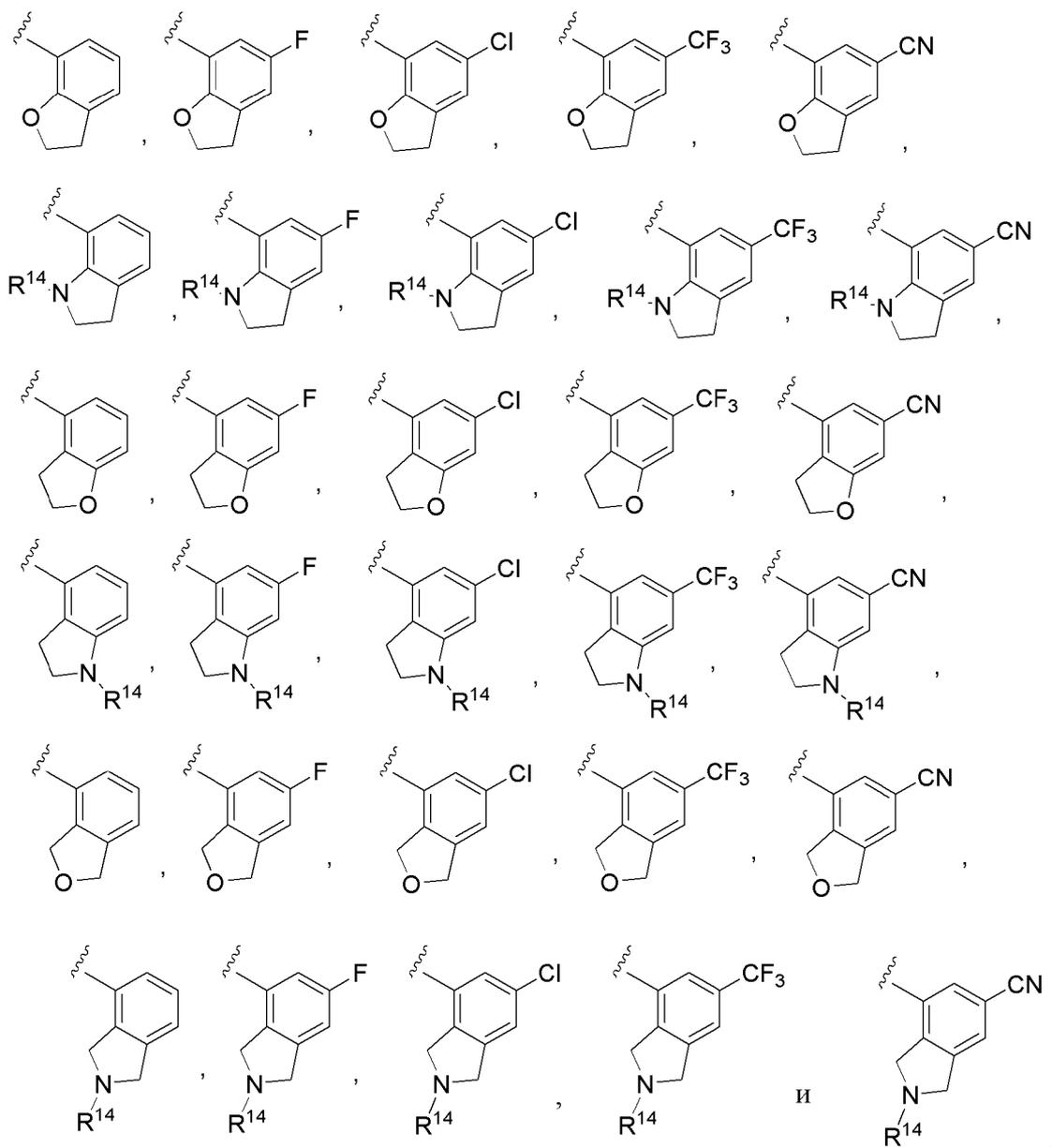
58. Соединение по любому из п. 1, пп. 8-13 или пп. 26-56, где А или В выбраны из группы, состоящей из:



59. Соединение по любому из п. 1 или пп. 26-56, где А выбран из группы, состоящей из:

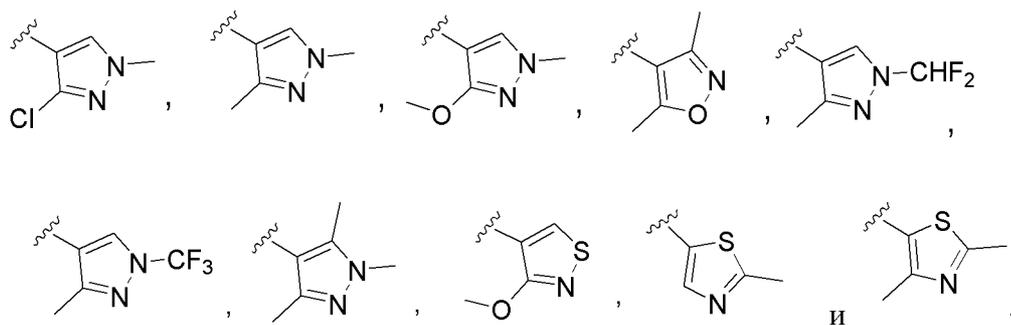


60. Соединение по любому из п. 1 или пп. 26-56, где А выбран из группы, состоящей из:

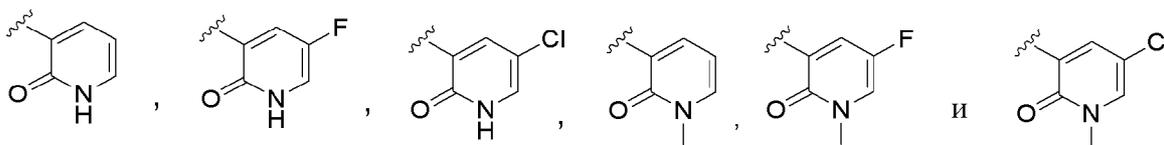


где каждый вариант  $R^{14}$  независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкоксиалкила, галогеналкила, гидроксипалкила и цианоалкила.

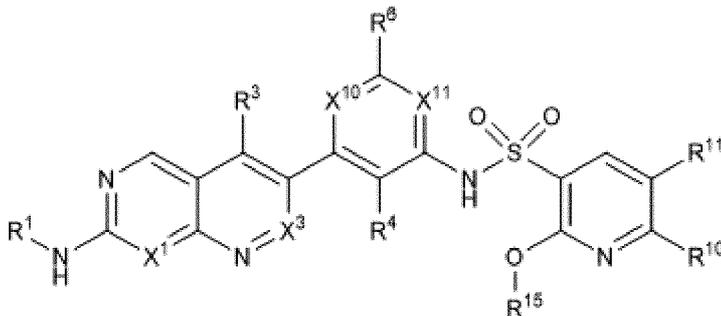
61. Соединение по любому из п. 1, пп. 8-13 или пп. 26-56, где А или В выбраны из группы, состоящей из:



62. Соединение по любому из п. 1, пп. 8-13 или пп. 26-56, где А или В выбраны из группы, состоящей из:



63. Соединение, представленное формулой I-R:



Формула I-R,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:

$X^1$  выбран из группы, состоящей из CH и N;

$X^3$  выбран из группы, состоящей из C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>;

$X^{10}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>5</sup> и N;

$X^{11}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>7</sup> и N;

R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из алкила, (C=O)R<sup>13</sup>, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонилла;

R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из H и алкила;

R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена;

каждый из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и CN;

R<sup>6</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила;

R<sup>7</sup> выбран из группы, состоящей из H и F;

каждый из R<sup>10</sup> и R<sup>11</sup> независимо выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, амина, аминоалкила,

аминоциклоалкила, аминокарбонила, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино, Н, цианоалкила, алкила, циклоалкила, галогеналкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила;

$R^{13}$  выбран из группы, состоящей из Н, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$R^{15}$  выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероциклила;

$L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1$ - $C_6$ алкила, где  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;

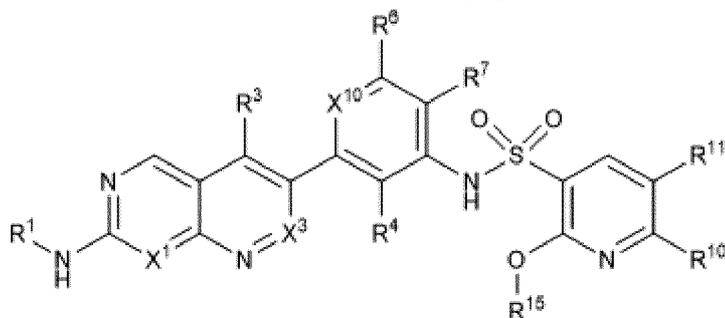
$E^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила, Н, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила,

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила;

$E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из Н, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена, и

каждый  $p$  независимо равняется 0, 1 или 2.

64. Соединение, представленное формулой I-S:



Формула 1-S,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:

$X^1$  выбран из группы, состоящей из СН и N;

$X^3$  выбран из группы, состоящей из C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>;

$X^{10}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>5</sup> и N;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из алкила, (C=O)R<sup>13</sup>, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из H и алкила;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена;

каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и CN;

$R^6$  выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила;

$R^7$  выбран из группы, состоящей из H и F;

каждый из  $R^{10}$  и  $R^{11}$  независимо выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, амина, аминоалкила, аминоциклоалкила, аминокарбонила, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино, H, цианоалкила, алкила, циклоалкила, галогеналкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила;

$R^{13}$  выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$R^{15}$  выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероциклила;

$L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил необязательно замещен (E<sup>21</sup>)<sub>p</sub>;

$E^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и

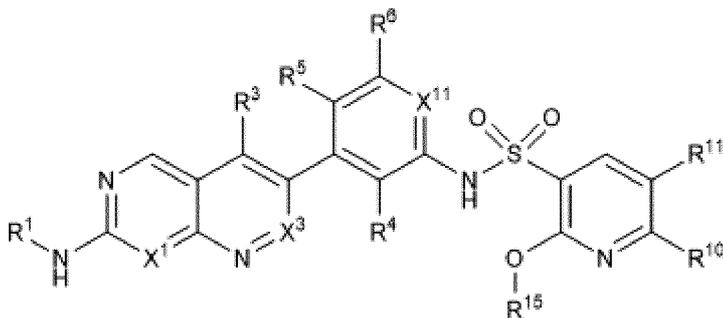
гетероциклила,

где гетероциклил обязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила;

$E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена, и

каждый  $p$  независимо равняется 0, 1 или 2.

65. Соединение, представленное формулой I-T:



Формула I-T,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:

$X^1$  выбран из группы, состоящей из CH и N;

$X^3$  выбран из группы, состоящей из C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из алкила, (C=O)R<sup>13</sup>, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила обязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил обязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонилла;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из H и алкила;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена;

каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и CN;

$R^6$  выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила;

$R^7$  выбран из группы, состоящей из H и F;

каждый из  $R^{10}$  и  $R^{11}$  независимо выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила,

гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, амина, аминоалкила, аминоциклоалкила, аминокарбонила, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино, Н, цианоалкила, алкила, циклоалкила, галогеналкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила;

$R^{13}$  выбран из группы, состоящей из Н, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$R^{15}$  выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероциклила;

$L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1$ - $C_6$ алкила, где  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;

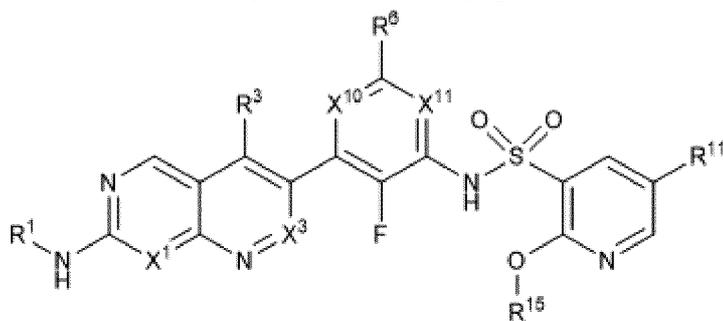
$E^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила, Н, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила,

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила;

$E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из Н, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена, и

каждый p независимо равняется 0, 1 или 2.

66. Соединение, представленное формулой I-U:



Формула I-U,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:

$X^1$  выбран из группы, состоящей из CH и N;

$X^3$  выбран из группы, состоящей из C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>;

$X^{10}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>5</sup> и N;

$X^{11}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>7</sup> и N;

R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из алкила, (C=O)R<sup>13</sup>, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из H и алкила;

R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена;

R<sup>5</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, амино, алкила, галогеналкила и CN;

R<sup>6</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила;

R<sup>7</sup> выбран из группы, состоящей из H и F;

R<sup>11</sup> выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, амино, аминоалкила, аминокциклоалкила, аминоккарбонила, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино, H, цианоалкила, алкила, циклоалкила, галогеналкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила;

R<sup>13</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

R<sup>15</sup> выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероциклила;

L<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из прямой связи и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил необязательно замещен (E<sup>21</sup>)<sub>p</sub>;

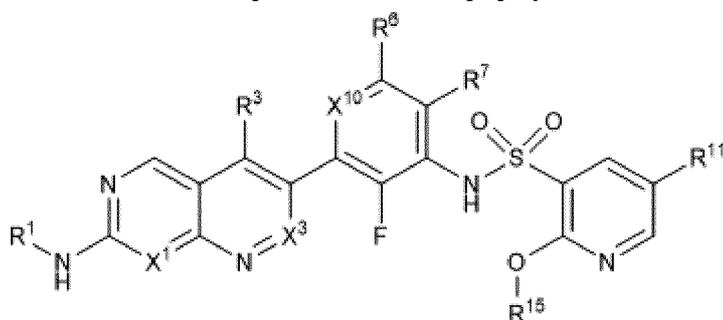
$E^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонилла, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила,

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила;

$E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена, и

каждый  $p$  независимо равняется 0, 1 или 2.

67. Соединение, представленное формулой I-V:



Формула I-V,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:

$X^1$  выбран из группы, состоящей из CH и N;

$X^3$  выбран из группы, состоящей из C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>;

$X^{10}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>5</sup> и N;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из алкила, (C=O)R<sup>13</sup>, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонилла;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из H и алкила;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена;

$R^5$  выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, амино, алкила, галогеналкила и CN;

$R^6$  выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила;

$R^7$  выбран из группы, состоящей из H и F;

$R^{11}$  выбран из группы, состоящей из гидроксикалкила, гидроксикаклоалкила, алкоксикалкила, алкоксикаклоалкила, амина, аминалкила, аминикаклоалкила, аминикарбонила, ациламина, галогена, циано, алкокси, алкиламина, H, цианоалкила, алкила, циклоалкила, галогеналкила, циклоалкокси, циклоалкиламина, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила;

$R^{13}$  выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксикалкила, циклоалкоксикалкила, аминалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксикалкила, гидрокси, гидроксикалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксикалкила, амида, амина, аминалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксикалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$R^{15}$  выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероциклила;

$L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1$ - $C_6$ алкила, где  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;

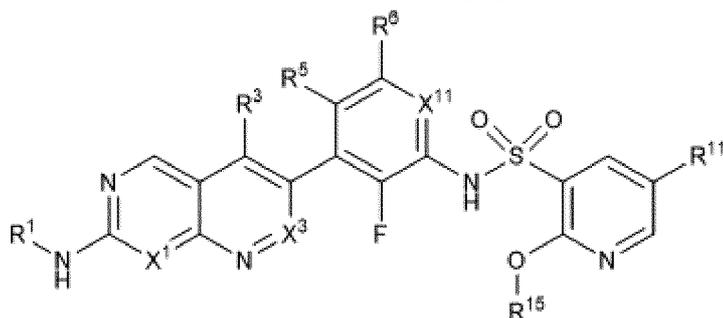
$E^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксикалкила, циано, галогена, сульфонила, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила,

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксикалкила, оксо, циано и цианоалкила;

$E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксикалкила и галогена, и

каждый p независимо равняется 0, 1 или 2.

68. Соединение, представленное формулой I-W:



Формула 1-W,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:

$X^1$  выбран из группы, состоящей из СН и N;

$X^3$  выбран из группы, состоящей из C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>;

$X^{11}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>7</sup> и N;

R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из алкила, (C=O)R<sup>13</sup>, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из H и алкила;

R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена;

R<sup>5</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и CN;

R<sup>6</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила;

R<sup>7</sup> выбран из группы, состоящей из H и F;

R<sup>11</sup> выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, амина, аминоалкила, аминокциклоалкила, аминоккарбонила, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино, H, цианоалкила, алкила, циклоалкила, галогеналкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила;

R<sup>13</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

R<sup>15</sup> выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероциклила;

$L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1$ - $C_6$ алкила, где  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;

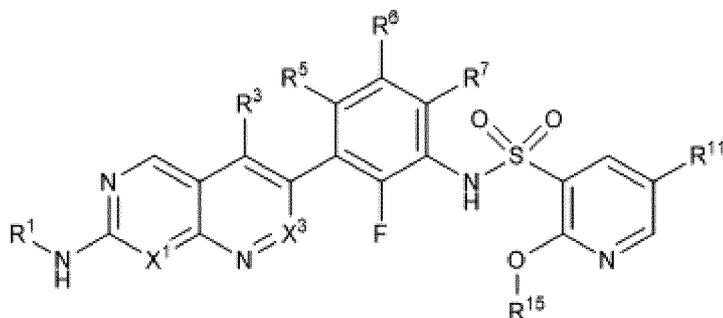
$E^2$  выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила,

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидроксигруппы, гидроксигруппы, оксо, циано и цианоалкила;

$E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидроксигруппы, гидроксигруппы и галогена, и

каждый p независимо равняется 0, 1 или 2.

69. Соединение, представленное формулой I-X:



Формула I-X,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:

$X^1$  выбран из группы, состоящей из CH и N;

$X^3$  выбран из группы, состоящей из C-O- $L^2$ - $E^2$ , C- $L^2$ - $E^2$  и C-N( $R^2$ )- $L^2$ - $E^2$ ;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из алкила, (C=O) $R^{13}$ , циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидроксигруппы, гидроксигруппы, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидроксигруппы, гидроксигруппы, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из H и алкила;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена;

$R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино,

амино, алкила, галогеналкила и CN;

$R^6$  выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила;

$R^7$  выбран из группы, состоящей из H и F;

$R^{11}$  выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, амино, аминоалкила, аминоциклоалкила, аминокарбонила, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино, H, цианоалкила, алкила, циклоалкила, галогеналкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила;

$R^{13}$  выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила обязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил обязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$R^{15}$  выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероциклила;

$L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1$ - $C_6$ алкила, где  $C_1$ - $C_6$ алкил обязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;

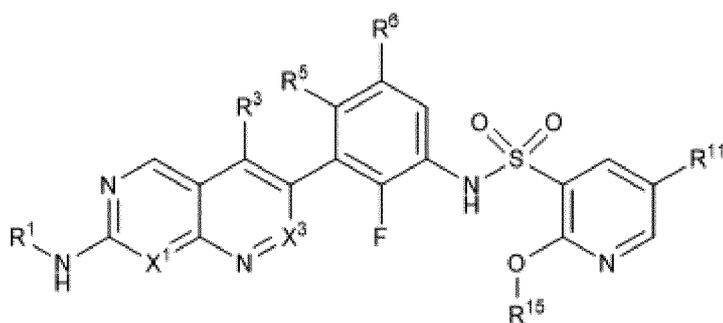
$E^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила,

где гетероциклил обязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила;

$E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена, и

каждый p независимо равняется 0, 1 или 2.

70. Соединение, представленное формулой I-Y:



Формула 1-Y,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:

$X^1$  выбран из группы, состоящей из CH и N;

$X^3$  выбран из группы, состоящей из C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из алкила, (C=O)R<sup>13</sup>, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонил;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из H и алкила;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена;

$R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, amino, алкила, галогеналкила и CN;

$R^6$  выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила;

$R^{11}$  выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, amino, aminoалкила, aminoциклоалкила, aminoкарбонила, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино, H, цианоалкила, алкила, циклоалкила, галогеналкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила;

$R^{13}$  выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, aminoалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминокла, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$R^{15}$  выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероциклила;

$L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1-C_6$ алкила, где  $C_1-C_6$ алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;

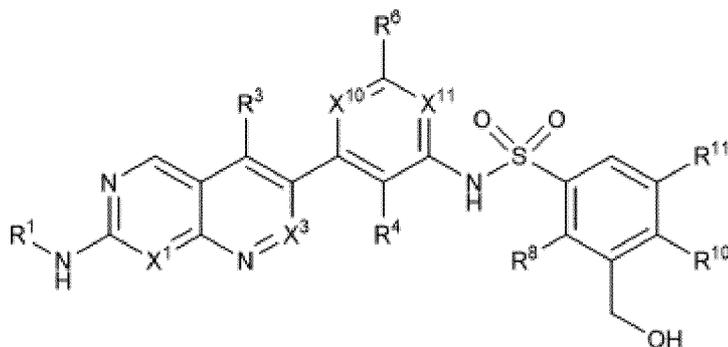
$E^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила,

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила;

$E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена, и

каждый p независимо равняется 0, 1 или 2.

71. Соединение, представленное формулой I-Z:



Формула I-Z,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:

$X^1$  выбран из группы, состоящей из CH и N;

$X^3$  выбран из группы, состоящей из C-O- $L^2$ - $E^2$ , C- $L^2$ - $E^2$  и C-N( $R^2$ )- $L^2$ - $E^2$ ;

$X^{10}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>5</sup> и N;

$X^{11}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>7</sup> и N;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из алкила, (C=O)R<sup>13</sup>, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминокла, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила,

алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из H и алкила;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена;

каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и CN;

$R^6$  выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила;

$R^7$  выбран из группы, состоящей из H и F;

$R^8$  выбран из группы, состоящей из алкокси, алкиламино, циклоалкокси, циклоалкиламино, галогена, H, алкила, галогеналкокси, галогеналкила, амида, алкоксикарбонила, гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, гидрокси и CN;

каждый из  $R^{10}$  и  $R^{11}$  независимо выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, амина, аминоалкила, аминокциклоалкила, аминоккарбонила, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино, H, цианоалкила, алкила, циклоалкила, галогеналкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила;

$R^{13}$  выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1$ - $C_6$ алкила, где  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;

$E^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила,

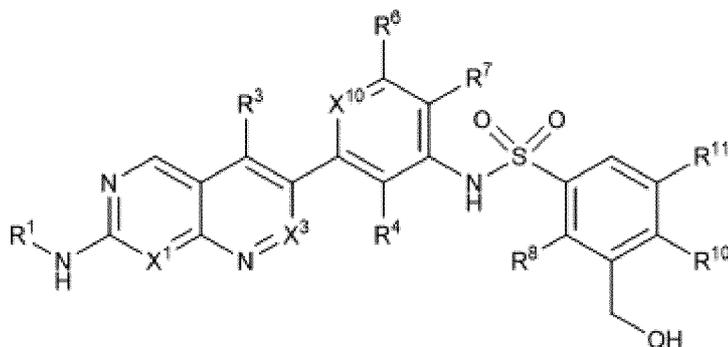
где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила;

$E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила,

циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена, и

каждый  $p$  независимо равняется 0, 1 или 2.

72. Соединение, представленное формулой I-AA:



Формула I-AA,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:

$X^1$  выбран из группы, состоящей из  $\text{CH}$  и  $\text{N}$ ;

$X^3$  выбран из группы, состоящей из  $\text{C-O-L}^2\text{-E}^2$ ,  $\text{C-L}^2\text{-E}^2$  и  $\text{C-N(R}^2\text{)-L}^2\text{-E}^2$ ;

$X^{10}$  выбран из группы, состоящей из  $\text{CR}^5$  и  $\text{N}$ ;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из алкила,  $(\text{C}=\text{O})\text{R}^{13}$ , циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонилла;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из  $\text{H}$  и алкила;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из  $\text{H}$ , алкила и галогена;

каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $\text{H}$ , алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и  $\text{CN}$ ;

$R^6$  выбран из группы, состоящей из галогена,  $\text{H}$  и алкила;

$R^7$  выбран из группы, состоящей из  $\text{H}$  и  $\text{F}$ ;

$R^8$  выбран из группы, состоящей из алкокси, алкиламино, циклоалкокси, циклоалкиламино, галогена,  $\text{H}$ , алкила, галогеналкокси, галогеналкила, амида, алкоксикарбонила, гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, гидрокси и  $\text{CN}$ ;

каждый из  $R^{10}$  и  $R^{11}$  независимо выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, амина, аминоалкила,

аминоциклоалкила, аминокарбонила, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино, Н, цианоалкила, алкила, циклоалкила, галогеналкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила;

$R^{13}$  выбран из группы, состоящей из Н, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1$ - $C_6$ алкила, где  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;

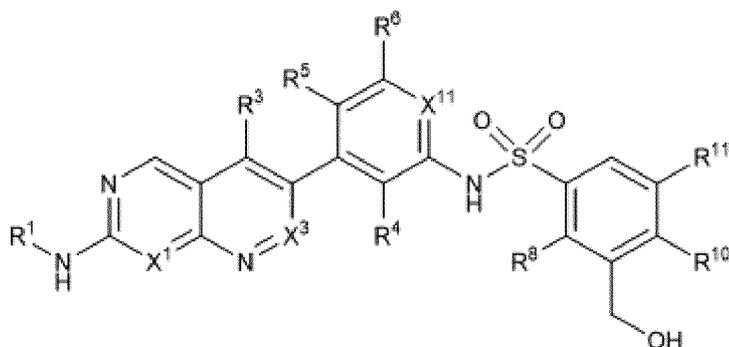
$E^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила, Н, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила,

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила;

$E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из Н, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена, и

каждый p независимо равняется 0, 1 или 2.

73. Соединение, представленное формулой I-AB:



Формула I-AB,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:

$X^1$  выбран из группы, состоящей из CH и N;

$X^3$  выбран из группы, состоящей из C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>;

$X^{11}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>7</sup> и N;

R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из алкила, (C=O)R<sup>13</sup>, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из H и алкила;

R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена;

каждый из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и CN;

R<sup>6</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила;

R<sup>7</sup> выбран из группы, состоящей из H и F;

R<sup>8</sup> выбран из группы, состоящей из алкокси, алкиламино, циклоалкокси, циклоалкиламино, галогена, H, алкила, галогеналкокси, галогеналкила, амида, алкоксикарбонила, гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, гидрокси и CN;

R<sup>11</sup> выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, амина, аминоалкила, аминоциклоалкила, аминикарбонила, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино, H, цианоалкила, алкила, циклоалкила, галогеналкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила;

R<sup>13</sup> выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

L<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из прямой связи и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил необязательно замещен (E<sup>21</sup>)<sub>p</sub>;

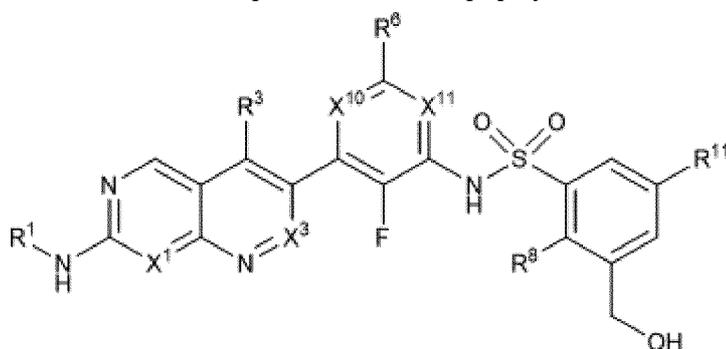
$E^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила,

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила;

$E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена, и

каждый  $p$  независимо равняется 0, 1 или 2.

74. Соединение, представленное формулой I-AC:



Формула I-AC,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:

$X^1$  выбран из группы, состоящей из CH и N;

$X^3$  выбран из группы, состоящей из C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>;

$X^{10}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>5</sup> и N;

$X^{11}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>7</sup> и N;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из алкила, (C=O)R<sup>13</sup>, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из H и алкила;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена;

$R^5$  выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, amino, алкила, галогеналкила и CN;

$R^6$  выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила;

$R^7$  выбран из группы, состоящей из H и F;

$R^8$  выбран из группы, состоящей из алкокси, алкиламино, циклоалкокси, циклоалкиламино, галогена, H, алкила, галогеналкокси, галогеналкила, амида, алкоксикарбонила, гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, гидрокси и CN;

$R^{11}$  выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, amino, aminoалкила, aminoциклоалкила, аминокарбонила, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино, H, цианоалкила, алкила, циклоалкила, галогеналкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила;

$R^{13}$  выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, aminoалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила обязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил обязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, aminoалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1$ - $C_6$ алкила, где  $C_1$ - $C_6$ алкил обязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;

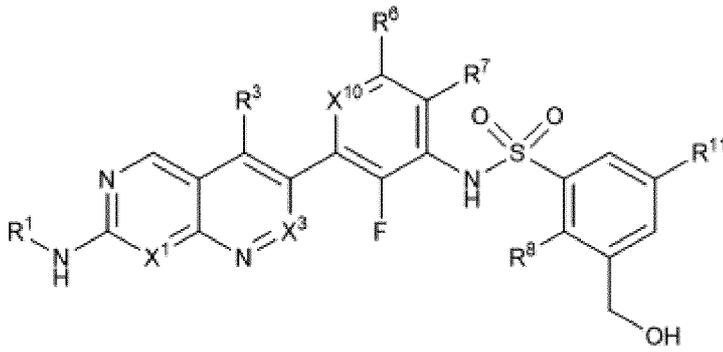
$E^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила,

где гетероциклил обязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила;

$E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена, и

каждый p независимо равняется 0, 1 или 2.

75. Соединение, представленное формулой I-AD:



Формула 1-AD,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:

$X^1$  выбран из группы, состоящей из CH и N;

$X^3$  выбран из группы, состоящей из C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>;

$X^{10}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>5</sup> и N;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из алкила, (C=O)R<sup>13</sup>, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонилла;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из H и алкила;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена;

$R^5$  выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, амино, алкила, галогеналкила и CN;

$R^6$  выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила;

$R^7$  выбран из группы, состоящей из H и F;

$R^8$  выбран из группы, состоящей из алкокси, алкиламино, циклоалкокси, циклоалкиламино, галогена, H, алкила, галогеналкокси, галогеналкила, амида, алкоксикарбонила, гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, гидрокси и CN;

$R^{11}$  выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, амино, аминоалкила, аминокциклоалкила, аминоккарбонила, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино, H, цианоалкила, алкила, циклоалкила, галогеналкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила;

$R^{13}$  выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила,

циклоалкоксиалкила, аминокалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминокалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1$ - $C_6$ алкила, где  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;

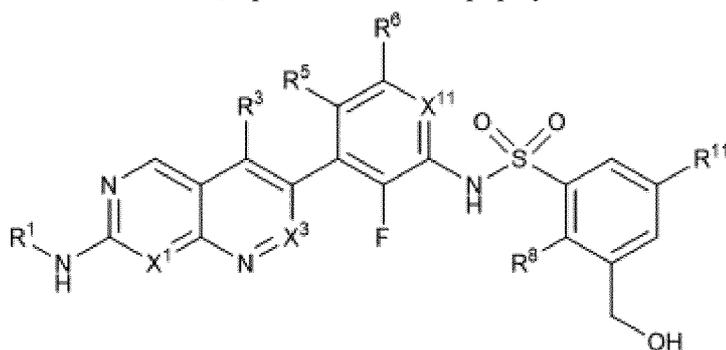
$E^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила,

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила;

$E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена, и

каждый p независимо равняется 0, 1 или 2.

76. Соединение, представленное формулой I-AE:



Формула I-AE,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:

$X^1$  выбран из группы, состоящей из CH и N;

$X^3$  выбран из группы, состоящей из C-O- $L^2$ - $E^2$ , C- $L^2$ - $E^2$  и C-N( $R^2$ )- $L^2$ - $E^2$ ;

$X^{11}$  выбран из группы, состоящей из CR<sup>7</sup> и N;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из алкила, (C=O) $R^{13}$ , циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминокалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила,

гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из H и алкила;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена;

$R^5$  выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, амина, алкила, галогеналкила и CN;

$R^6$  выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила;

$R^7$  выбран из группы, состоящей из H и F;

$R^8$  выбран из группы, состоящей из алкокси, алкиламино, циклоалкокси, циклоалкиламино, галогена, H, алкила, галогеналкокси, галогеналкила, амида, алкоксикарбонила, гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, гидрокси и CN;

$R^{11}$  выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, амина, аминоалкила, аминоциклоалкила, аминокрбонила, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино, H, цианоалкила, алкила, циклоалкила, галогеналкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила;

$R^{13}$  выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1$ - $C_6$ алкила, где  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;

$E^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила,

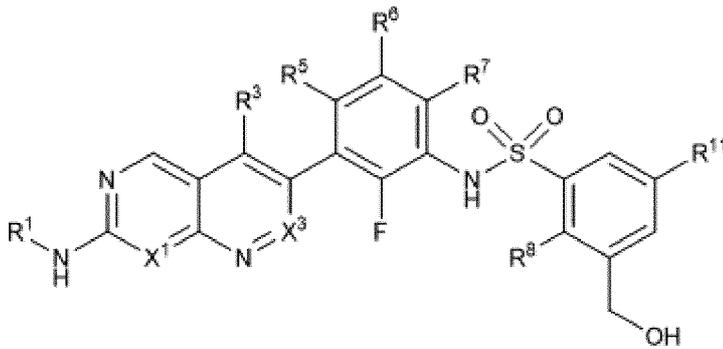
где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами

заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила;

$E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена, и

каждый  $p$  независимо равняется 0, 1 или 2.

77. Соединение, представленное формулой I-AF:



Формула I-AF,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:

$X^1$  выбран из группы, состоящей из CH и N;

$X^3$  выбран из группы, состоящей из C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из алкила, (C=O)R<sup>13</sup>, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из H и алкила;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена;

$R^5$  выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, amino, алкила, галогеналкила и CN;

$R^6$  выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила;

$R^7$  выбран из группы, состоящей из H и F;

$R^8$  выбран из группы, состоящей из алкокси, алкиламино, циклоалкокси, циклоалкиламино, галогена, H, алкила, галогеналкокси, галогеналкила, амида,

алкоксикарбонила, гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, гидрокси и CN;

$R^{11}$  выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, амина, аминоалкила, аминоциклоалкила, аминокарбонила, ациламина, галогена, циано, алкокси, алкиламино, H, цианоалкила, алкила, циклоалкила, галогеналкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила;

$R^{13}$  выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и  $C_1$ - $C_6$ алкила, где  $C_1$ - $C_6$ алкил необязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;

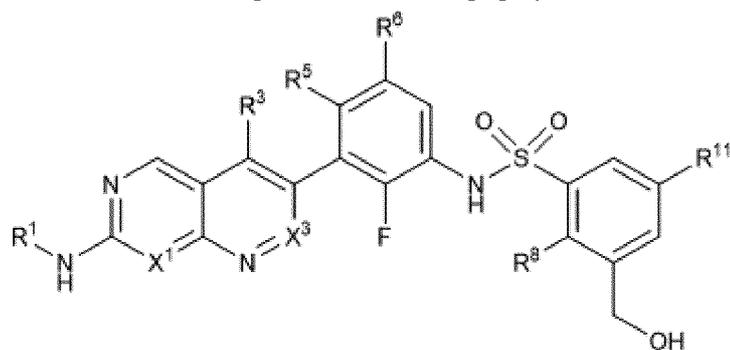
$E^2$  выбран из группы, состоящей из гидрокси, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонила, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероциклила,

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано и цианоалкила;

$E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидрокси, гидроксиалкила и галогена, и

каждый p независимо равняется 0, 1 или 2.

78. Соединение, представленное формулой I-AG:



Формула 1-AG,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где:

$X^1$  выбран из группы, состоящей из СН и N;

$X^3$  выбран из группы, состоящей из C-O-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>, C-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup> и C-N(R<sup>2</sup>)-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из алкила, (C=O)R<sup>13</sup>, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из H и алкила;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из H, алкила и галогена;

$R^5$  выбран из группы, состоящей из галогена, H, алкокси, алкиламино, amino, алкила, галогеналкила и CN;

$R^6$  выбран из группы, состоящей из галогена, H и алкила;

$R^8$  выбран из группы, состоящей из алкокси, алкиламино, циклоалкокси, циклоалкиламино, галогена, H, алкила, галогеналкокси, галогеналкила, амида, алкоксикарбонила, гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, гидрокси и CN;

$R^{11}$  выбран из группы, состоящей из гидроксиалкила, гидроксициклоалкила, алкоксиалкила, алкоксициклоалкила, amino, аминоалкила, аминоциклоалкила, аминокарбонила, ациламино, галогена, циано, алкокси, алкиламино, H, цианоалкила, алкила, циклоалкила, галогеналкила, циклоалкокси, циклоалкиламино, гетероциклила, алкоксикарбонила и гетероциклилалкила;

$R^{13}$  выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкоксиалкила, циклоалкоксиалкила, аминоалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила,

где каждый из арила и гетероарила необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из галогеналкила, алкила, галогеналкокси, алкокси, галогена, амина, амида, ацила, алкоксиалкила, гидрокси, гидроксиалкила, циано, цианоалкила и гетероциклила, и

где гетероциклил необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, алкоксиалкила, амида, амина, аминоалкила, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, цианоалкила и сульфонила;

$L^2$  выбран из группы, состоящей из прямой связи и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил

необязательно замещен ( $E^{21}$ )<sub>p</sub>;

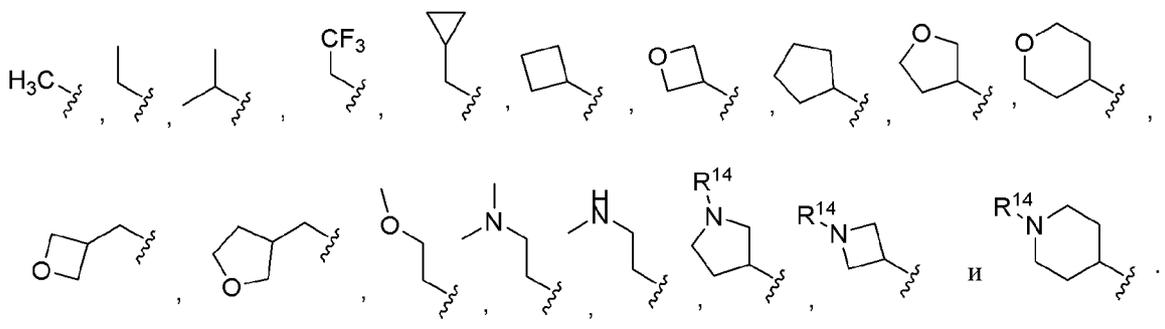
$E^2$  выбран из группы, состоящей из гидроксигруппы, алкокси, алкоксиалкила, циано, галогена, сульфонил-, H, алкила, амина, амида, ацила, галогеналкокси, галогеналкила и гетероцикла,

где гетероцикл необязательно замещен одним или более вариантами заместителей, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкокси, амида, амина, ацила, галогеналкила, галогеналкокси, галогена, гидроксигруппы, гидроксигруппы, оксо-, циано и цианоалкила;

$E^{21}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, циклоалкила, алкокси, циано, цианоалкила, галогеналкокси, галогеналкила, гидроксигруппы, гидроксигруппы и галогена, и

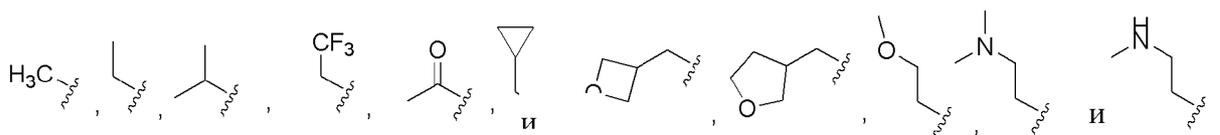
каждый p независимо равняется 0, 1 или 2.

79. Соединение по любому из пп. 63-78, где  $R^1$  выбран из группы, состоящей из

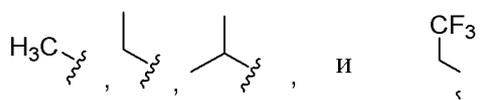


где каждый вариант  $R^{14}$  независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкоксиалкила, галогеналкила, гидроксигруппы и цианоалкила.

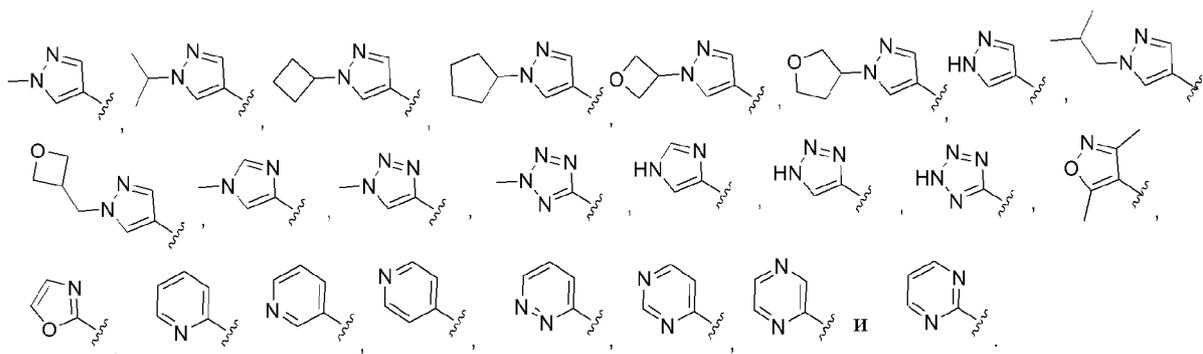
80. Соединение по любому из пп. 63-78, где  $R^1$  выбран из группы, состоящей из



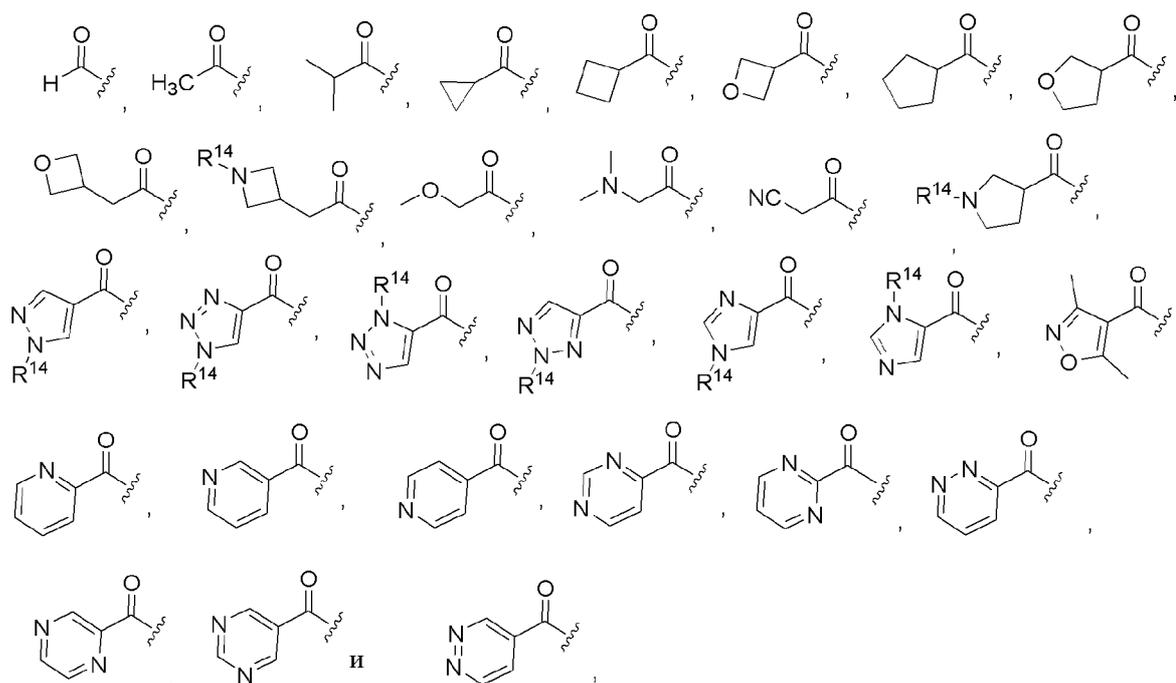
81. Соединение по любому из пп. 63-78, где  $R^1$  выбран из группы, состоящей из H,



82. Соединение по любому из пп. 63-78, где  $R^1$  выбран из группы, состоящей из



83. Соединение по любому из пп. 63-78, где  $R^1$  выбран из группы, состоящей из



где каждый вариант  $R^{14}$  независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкоксиалкила, галогеналкила, гидроксильного алкила и цианоалкила.

84. Соединение по любому из пп. 63-83, где  $X^1$  представляет собой N.

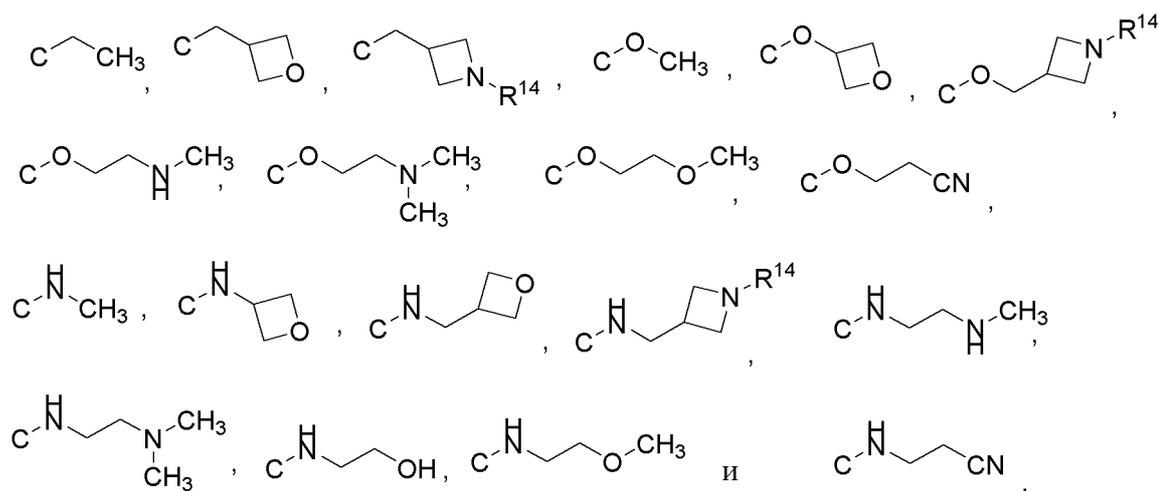
85. Соединение по любому из пп. 63-83, где  $X^1$  представляет собой CH.

86. Соединение по любому из пп. 63-85, где  $X^3$  представляет собой C-N( $R^2$ )-L<sup>2</sup>-E<sup>2</sup>.

87. Соединение по п. 86, где  $X^3$  представляет собой CN(H)CH<sub>3</sub>.

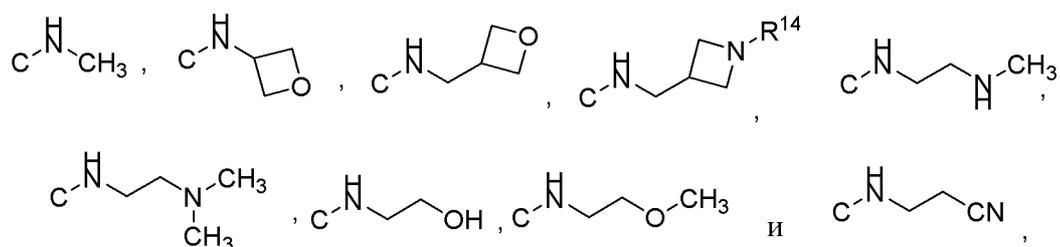
88. Соединение по любому из пп. 63-85, где  $X^3$  представляет собой CCH<sub>3</sub>.

89. Соединение по любому из пп. 63-85, где  $X^3$  выбран из группы, состоящей из:



где каждый вариант  $R^{14}$  независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкоксиалкила, галогеналкила, гидроксильного алкила и цианоалкила.

90. Соединение по любому из пп. 63-85, где  $X^3$  выбран из группы, состоящей из



где каждый вариант  $R^{14}$  независимо выбран из группы, состоящей из H, алкила, алкоксиалкила, галогеналкила, гидроксильного алкила и цианоалкила.

91. Соединение по любому из пп. 63-68 и пп. 71-76, где  $X^{10}$  представляет собой N, и  $X^{11}$  представляют собой  $CR^7$ .

92. Соединение по любому из пп. 63-68 и пп. 71-76, где  $X^{10}$  и  $X^{11}$  представляют собой N.

93. Соединение по любому из пп. 63-68 и пп. 71-76, где  $X^{10}$  представляет собой  $CR^5$ , и  $X^{11}$  представляет собой N.

94. Соединение по любому из п. 63, п. 68 и пп. 71-76, где  $R^3$  представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$ алкил и галоген.

95. Соединение по любому из п. 63, п. 68, пп. 71-76 и п. 94, где  $R^3$  представляет собой H.

96. Соединение по любому из п. 63, п. 68, пп. 71-76 и п. 94, где  $R^3$  представляет собой Me.

97. Соединение по любому из п. 63, п. 68, пп. 71-76 и п. 94, где  $R^3$  представляет собой F.

98. Соединение по любому из п. 63, п. 68, пп. 71-76 и п. 94, где  $R^3$  представляет собой Cl.

99. Соединение по любому из пп. 63-65, пп. 71-73 и пп. 79-98, где  $R^4$  выбран из

группы, состоящей из H, F, Cl, Me, OMe, CF<sub>3</sub> и CN.

100. Соединение по любому из пп. 63-99, где R<sup>5</sup> выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, Me, OMe, CF<sub>3</sub> и CN.

101. Соединение по любому из пп. 63-100, где каждый из R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо выбран из группы, состоящей из H, F, Cl, Me.

102. Соединение по любому из пп. 63-101, где каждый из R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо представляет собой H или F, и где по меньшей мере один из R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> представляет собой F.

103. Соединение по любому из пп. 63-65, пп. 71-73 и пп. 79-102, где:

R<sup>6</sup> представляет собой F, и

каждый из R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>7</sup> представляет собой H.

104. Соединение по любому из пп. 63-102, где:

R<sup>4</sup> представляет собой F, и

каждый из R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> представляет собой H.

105. Соединение по любому из пп. 63-102, где:

каждый из R<sup>4</sup> и R<sup>6</sup> представляет собой F, и

каждый из R<sup>5</sup> и R<sup>7</sup> представляет собой H.

106. Соединение по любому из пп. 63-102, где:

каждый из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляет собой F, и

каждый из R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> представляет собой H.

107. Соединение по любому из пп. 63-65, пп. 71-73 и пп. 79-102, где:

каждый из R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> представляет собой F, и

каждый из R<sup>4</sup> и R<sup>7</sup> представляет собой H.

108. Соединение по любому из пп. 63-107, где R<sup>15</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкила и C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>гетероциклила.

109. Соединение по любому из пп. 63-108, где R<sup>15</sup> представляет собой циклопропил.

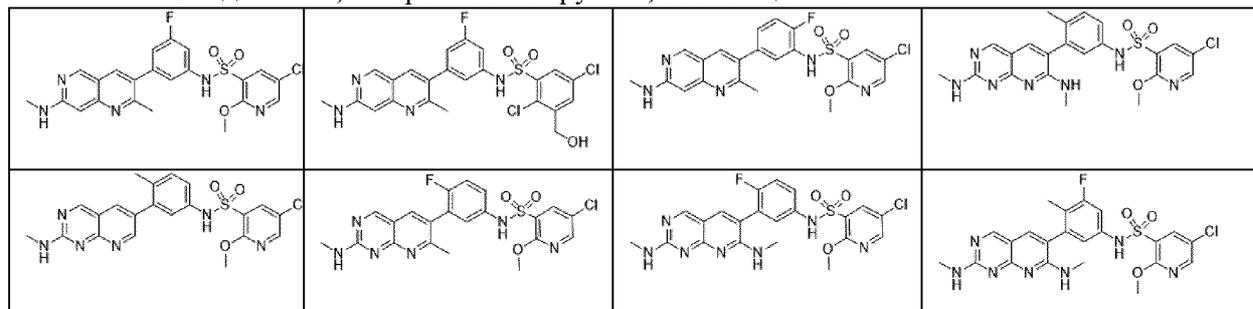
110. Соединение по любому из пп. 63-108, где R<sup>15</sup> представляет собой Me.

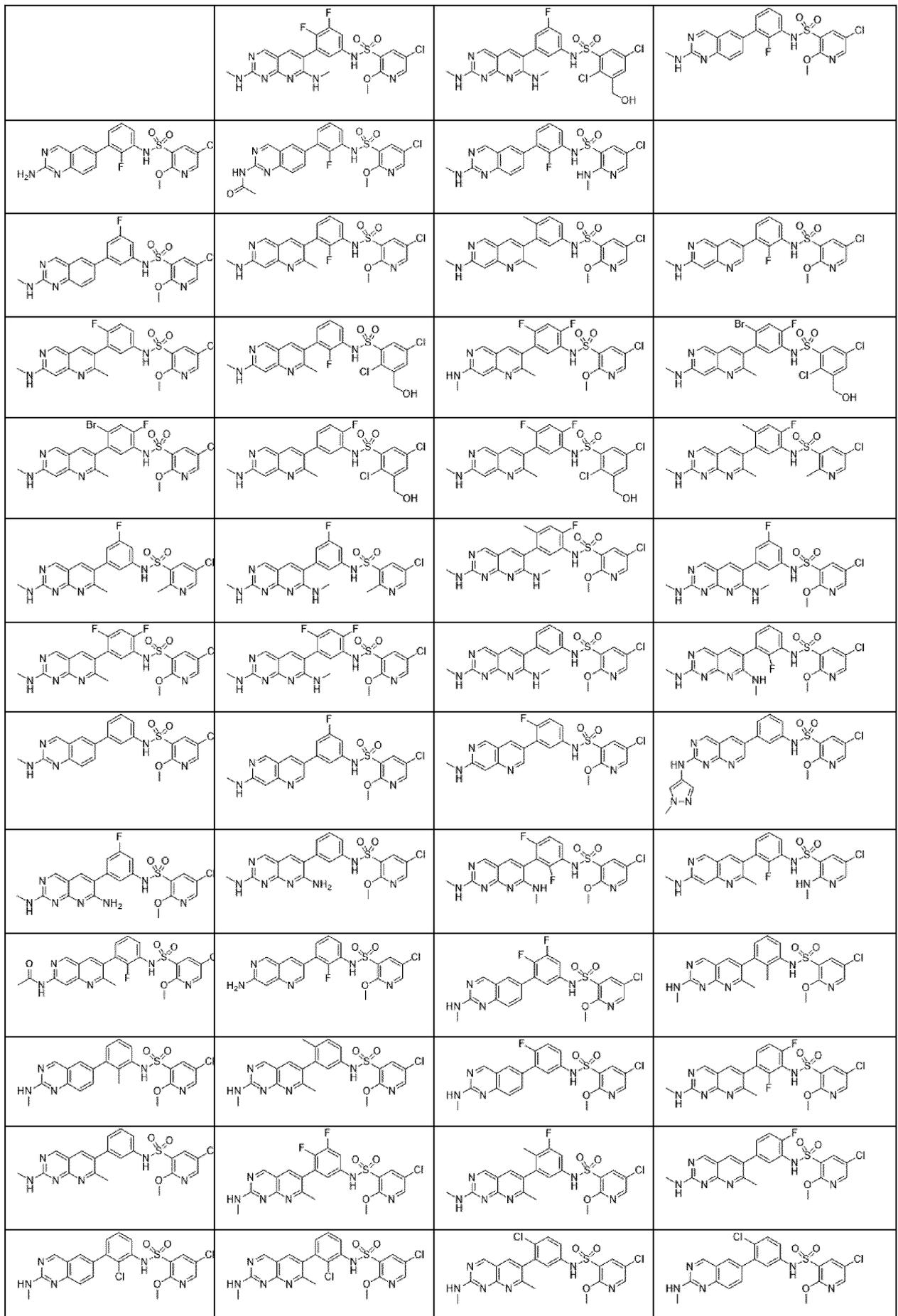
111. Соединение по любому из пп. 63-108, где R<sup>15</sup> представляет собой оксетанил.

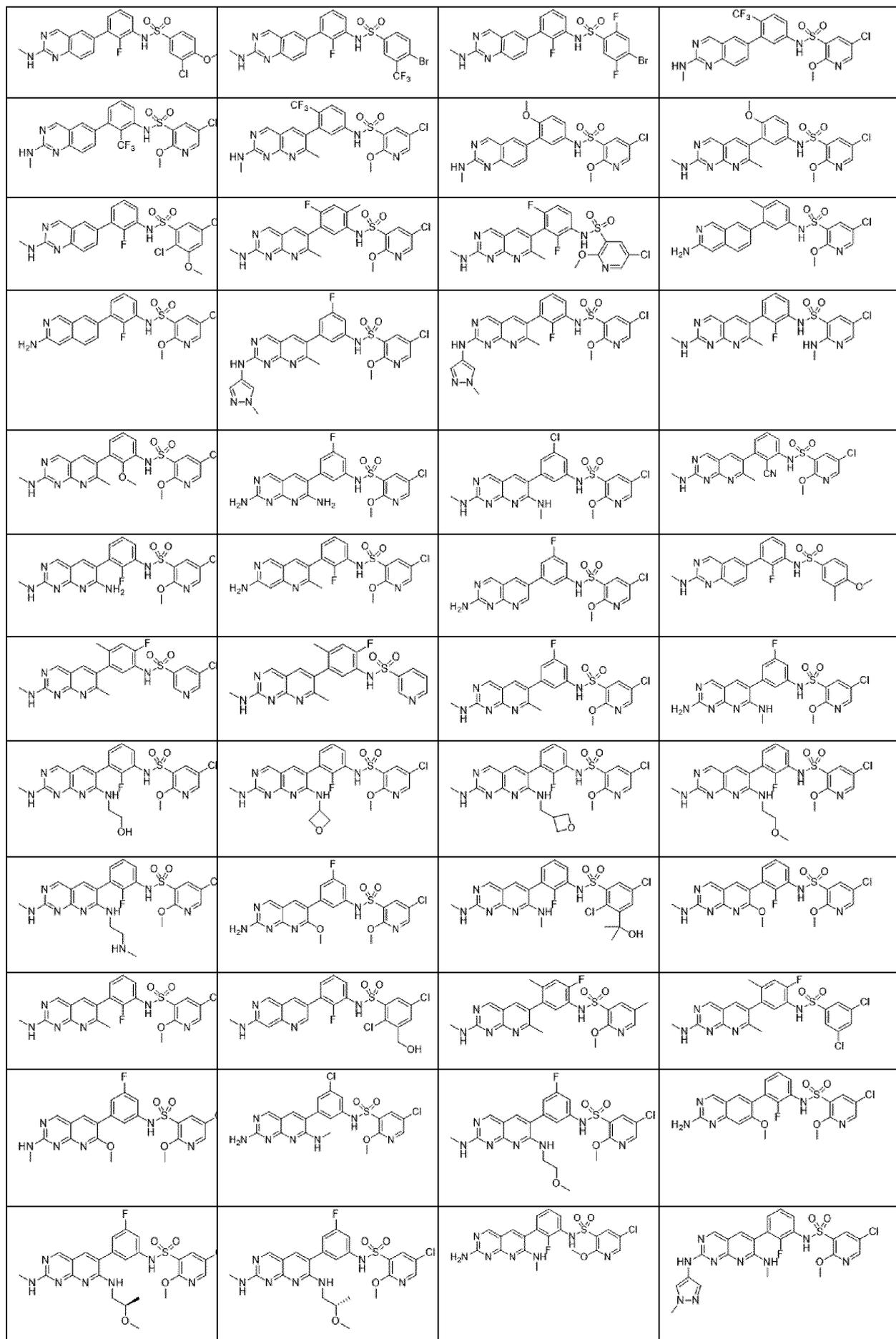
112. Соединение по любому из пп. 63-108, где R<sup>15</sup> представляет собой оксетан-2-ил.

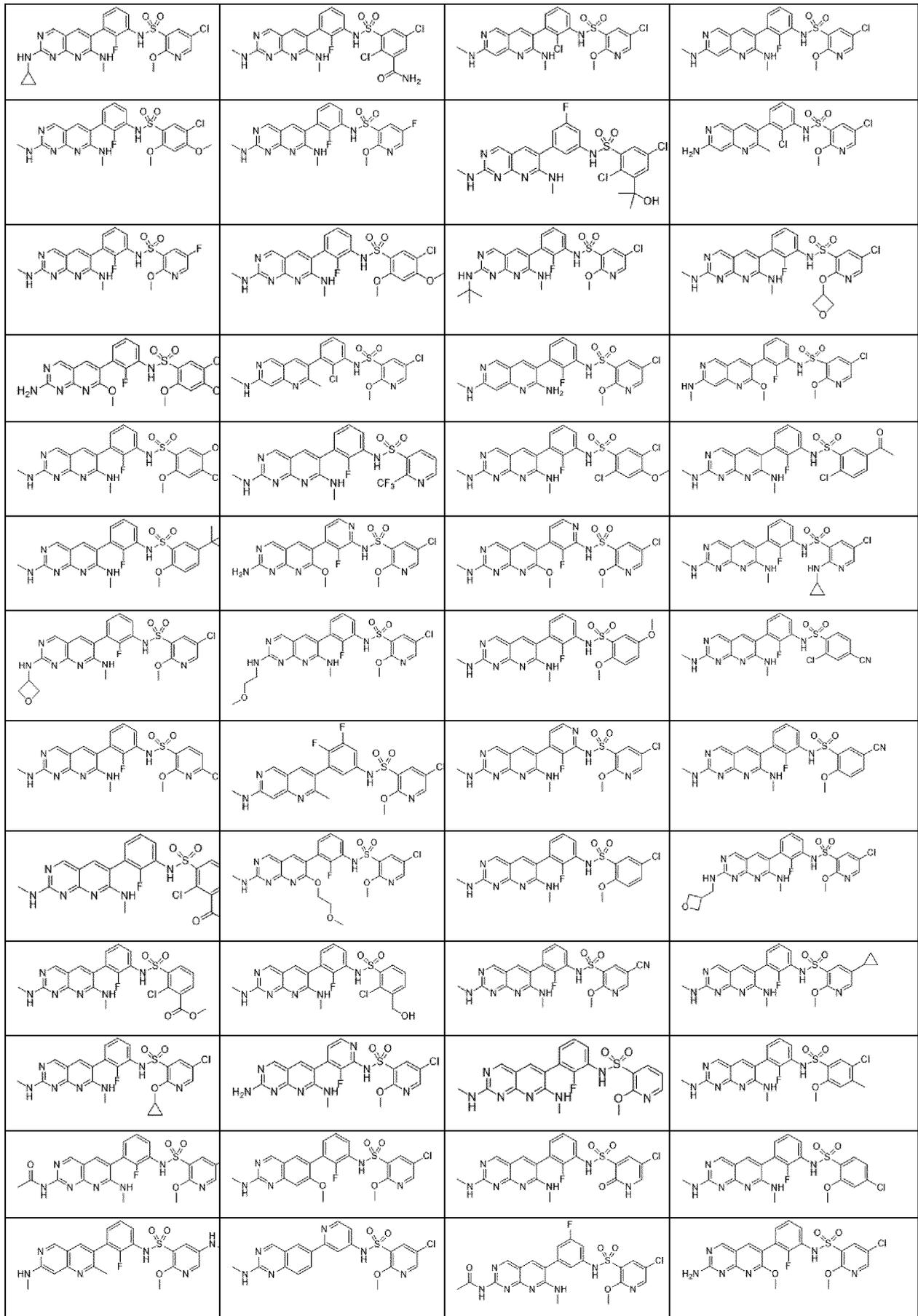
113. Соединение по любому из пп. 63-108, где R<sup>15</sup> представляет собой оксетан-3-ил.

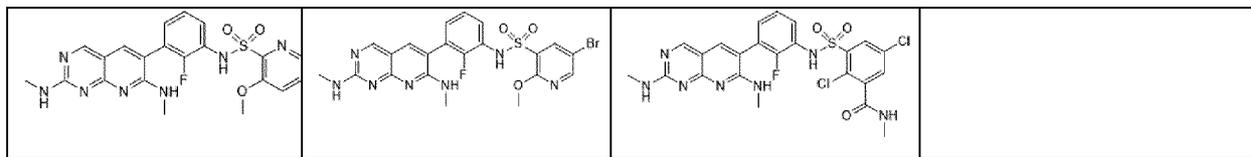
114. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:











или их фармацевтически приемлемых солей, энантиомеров, стереоизомеров и таутомеров.

115. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-114 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

116. Способ лечения заболевания, обусловленного нарушением регуляции интегрированной реакции на стресс и/или реакции несвернутых белков, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-114 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 115.

117. Способ по п. 116, где нарушение регуляции интегрированной реакции на стресс и/или реакции несвернутых белков обусловлено киназой, выбранной из группы, состоящей из киназы PERK и киназы GCN2.

118. Способ по п. 116 или п. 117, где нарушение регуляции интегрированной реакции на стресс и/или реакции несвернутых белков обусловлено киназой GCN2.

119. Способ по п. 116 или п. 117, где нарушение регуляции интегрированной реакции на стресс и/или реакции несвернутых белков обусловлено киназой PERK.

120. Способ модулирования активности киназы GCN2 у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-114 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 115.

121. Способ активации киназы GCN2 у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-114 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 115.

122. Способ модулирования активности киназы PERK у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-114 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 115.

123. Способ активации киназы PERK у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-114 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 115.

124. Способ ингибирования активности киназы GCN2 и ингибирования активности киназы PERK у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-114 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 115.

125. Способ ингибирования активности киназы GCN2 у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-114 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 115.

126. Способ ингибирования активности киназы PERK у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-114 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 115.

127. Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-114 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 115.

128. Способ по п. 126, где рак выбран из группы, состоящей из колоректального рака, рака легкого, мезотелиомы, рака поджелудочной железы, рака глотки, рака гортани, рака пищевода, рака желудка, рака двенадцатиперстной кишки, рака тонкой кишки, рака молочной железы, рака яичников, опухоли яичка, рака предстательной железы, рака печени, рака щитовидной железы, рака почки, рака матки, хориокарциномы матки, опухоли головного мозга, ретинобластомы, рака кожи, меланомы, саркомы, фибросаркомы, злокачественной опухоли кости, рака мочевого пузыря, гемобластома, лейкоза, острого миелоидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза, множественной миеломы, В-клеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, лимфомы из клеток мантийной зоны, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, эритролейкоза, гистиоцитарной лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема, амилоидоза легкой цепи и злокачественной лимфомы.

129. Способ по п. 127 или п. 128, где рак представляет собой лейкоз.

130. Способ по п. 127 или п. 128, где рак представляет собой острый миелоидный лейкоз.

131. Способ по п. 127 или п. 128, где рак представляет собой острый лимфобластный лейкоз.

132. Способ по п. 127 или п. 128, где рак представляет собой фибросаркому.

133. Способ по п. 127 или п. 128, где рак представляет собой множественную миелому.

134. Способ по п. 127 или п. 128, где рак представляет собой лимфому.

135. Способ по п. 127 или п. 128, где рак представляет собой В-клеточную лимфому.

136. Способ по п. 127 или п. 128, где рак представляет собой Т-клеточную лимфому.

137. Способ лечения амилоидоза у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-114 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 115.

138. Способ лечения амилоидоза легкой цепи у пациента, нуждающегося в этом,

включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-114 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 115.

139. Способ лечения заболевания, выбранного из заболевания, ассоциированного с GCN2, и заболевания, ассоциированного с PERK, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-114 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 115.

140. Способ по п. 139, где заболевание представляет собой заболевание, ассоциированное с GCN2.

141. Способ по п. 139, где заболевание представляет собой заболевание, ассоциированное с PERK.

142. Способ по любому из пп. 139-141, где заболевание представляет собой рак.

143. Способ по п. 142, где рак выбран из группы, состоящей из колоректального рака, рака легкого, мезотелиомы, рака поджелудочной железы, рака глотки, рака гортани, рака пищевода, рака желудка, рака двенадцатиперстной кишки, рака тонкой кишки, рака молочной железы, рака яичников, опухоли яичка, рака предстательной железы, рака печени, рака щитовидной железы, рака почки, рака матки, хориокарциномы матки, опухоли головного мозга, ретинобластомы, рака кожи, меланомы, саркомы, фибросаркомы, злокачественной опухоли кости, рака мочевого пузыря, гемобластома, лейкоза, острого миелоидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза, множественной миеломы, В-клеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, лимфомы из клеток мантийной зоны, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, эритролейкоза, гистиоцитарной лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема и злокачественной лимфомы.

144. Способ по п. 142 или п. 143, где рак представляет собой лейкоз.

145. Способ по п. 142 или п. 143, где рак представляет собой острый миелоидный лейкоз.

146. Способ по п. 142 или п. 143, где рак представляет собой острый лимфобластный лейкоз.

147. Способ по п. 142 или п. 143, где рак представляет собой фибросаркому.

148. Способ по п. 142 или п. 143, где рак представляет собой множественную миелому.

149. Способ по п. 142 или п. 143, где рак представляет собой лимфому.

150. Способ по п. 142 или п. 143, где рак представляет собой В-клеточную лимфому.

151. Способ по п. 142 или п. 143, где рак представляет собой Т-клеточную лимфому.

152. Способ по п. 139, где заболевание представляет собой амилоидоз.

153. Способ по п. 139, где заболевание представляет собой амилоидоз легкой цепи.

154. Способ лечения заболевания, выбранного из заболевания, ассоциированного с GCN2, и заболевания, ассоциированного с PERK, у пациента, нуждающегося в этом,

включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-114 или его фармацевтически приемлемой соли и терапевтически эффективного количества одного или более терапевтических средств.

155. Способ по п. 154, где заболевание представляет собой заболевание, ассоциированное с GCN2.

156. Способ по п. 154, где заболевание представляет собой заболевание, ассоциированное с PERK.

157. Способ по любому из пп. 154-156, где заболевание представляет собой рак.

158. Способ по п. 157, где рак выбран из группы, состоящей из колоректального рака, рака легкого, мезотелиомы, рака поджелудочной железы, рака глотки, рака гортани, рака пищевода, рака желудка, рака двенадцатиперстной кишки, рака тонкой кишки, рака молочной железы, рака яичников, опухоли яичка, рака предстательной железы, рака печени, рака щитовидной железы, рака почки, рака матки, хориокарциномы матки, опухоли головного мозга, ретинобластомы, рака кожи, меланомы, саркомы, фибросаркомы, злокачественной опухоли кости, рака мочевого пузыря, гемобласто́за, лейкоза, острого миелоидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза, множественной миеломы, В-клеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, лимфомы из клеток мантийной зоны, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, эритролейкоза, гистиоцитарной лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема, амилоидоза легкой цепи и злокачественной лимфомы.

159. Способ по п. 157 или п. 158, где рак представляет собой лейкоз.

160. Способ по п. 157 или п. 158, где лейкоз представляет собой острый миелоидный лейкоз.

161. Способ по п. 157 или п. 158, где лейкоз представляет собой острый лимфобластный лейкоз.

162. Способ по п. 157 или п. 158, где рак представляет собой фибросаркому.

163. Способ по п. 157 или п. 158, где рак представляет собой множественную миелому.

164. Способ по п. 157 или п. 158, где рак представляет собой лимфому.

165. Способ по п. 157 или п. 158, где рак представляет собой В-клеточную лимфому.

166. Способ по п. 157 или п. 158, где рак представляет собой Т-клеточную лимфому.

167. Способ по п. 154, где заболевание представляет собой амилоидоз.

168. Способ по п. 154, где заболевание представляет собой амилоидоз легкой цепи.

169. Способ по любому из пп. 154-168, где одно или более терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из IMiD-средства, ингибитора протеасом, стероида, средства на основе антитела к CD38, средства на основе антитела к CD20, ингибитора Vcl-2, ингибитора PI3K, биспецифического антитела, аналога нуклеозида, ингибитора ВТК, средства, алкилирующего ДНК, ингибитора EZH2, антрациклина, ингибитора топоизомеразы, платины, ингибитора тирозинкиназы, ингибитора HDAC, ингибитора

ядерного экспорта, средства, оказывающего воздействие на микротрубочки, L-аспарагиназы, пегилированной аспарагиназы, ингибитора PERK, ингибитора mTOR, иммуномодулирующего средства, ингибитора пути MAPK, ингибитора MEK, ингибитора ERK и ингибитора Ras.

170. Способ по любому из пп. 154-168, где одно или более терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из L-аспарагиназы, пэгаспаргазы, каласпаргазы пэгол-mnkl, бортезомиба, карфилзомиба, иксазомиба, талидомида, помалидомида, леналидомида, дексаметазона, преднизона, даратумумаба, даратумумаба/гиалуронидазы, исатуксимаба, ритуксимаба, обинутузумаба, венетоклакса, идегалисиба, копанлисиба, дувелисиба, умбралисиба, гемцитабина, цитарабина, ибрутиниба, акалабрутиниба, занубрутиниба, бендамустина, циклофосфида, таземетостата, доксорубицина, даунорубицина, этопозида, оксалоплатина, карбоплатина, цисплатина, бозутиниба, дазатиниба, иматиниба, нилотиниба, понатиниба, панобиностата, селинекса, винкристина, JZP-458, эриаспазы, PF745 (JZP-341), аспарагиназы *Erwinia chrysanthemi* (крисантаспазы), аспарагиназы *Escherichia coli* (коласпазы), средства на основе антитела к PD1, средства на основе антитела к PDL1 и средства на основе антитела к CTLA4.

171. Соединение по любому из пп. 1-114 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по п. 115 для применения в лечении заболевания, обусловленного нарушением регуляции интегрированной реакции на стресс и/или реакции несвернутых белков, у пациента, нуждающегося в этом.

172. Применение по п. 171, где нарушение регуляции интегрированной реакции на стресс и/или реакции несвернутых белков обусловлено киназой, выбранной из группы, состоящей из киназы PERK и киназы GCN2.

173. Применение по п. 171 или п. 172, где нарушение регуляции интегрированной реакции на стресс и/или реакции несвернутых белков обусловлено киназой GCN2.

174. Применение по п. 171 или п. 172, где нарушение регуляции интегрированной реакции на стресс и/или реакции несвернутых белков обусловлено киназой PERK.

175. Соединение по любому из пп. 1-114 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по п. 115 для применения в модулировании активности киназы GCN2 у пациента, нуждающегося в этом.

176. Соединение по любому из пп. 1-114 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по п. 115 для применения в активации киназы GCN2 у пациента, нуждающегося в этом.

177. Соединение по любому из пп. 1-114 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по п. 115 для применения в модулировании активности киназы PERK у пациента, нуждающегося в этом.

178. Соединение по любому из пп. 1-114 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по п. 115 для применения в активации киназы PERK у пациента, нуждающегося в этом.

179. Соединение по любому из пп. 1-114 или его фармацевтически приемлемая соль

или фармацевтическая композиция по п. 115 для применения в ингибировании киназы GCN2 и ингибировании киназы PERK у пациента, нуждающегося в этом.

180. Соединение по любому из пп. 1-114 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по п. 115 для применения в модулировании активности киназы GCN2 у пациента, нуждающегося в этом.

181. Соединение по любому из пп. 1-114 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по п. 115 для применения в ингибировании активности киназы PERK у пациента, нуждающегося в этом.

182. Соединение по любому из пп. 1-114 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по п. 115 для применения в лечении рака у пациента, нуждающегося в этом.

183. Применение по п. 182, где рак выбран из группы, состоящей из колоректального рака, рака легкого, мезотелиомы, рака поджелудочной железы, рака глотки, рака гортани, рака пищевода, рака желудка, рака двенадцатиперстной кишки, рака тонкой кишки, рака молочной железы, рака яичников, опухоли яичка, рака предстательной железы, рака печени, рака щитовидной железы, рака почки, рака матки, хориокарциномы матки, опухоли головного мозга, ретинобластомы, рака кожи, меланомы, саркомы, фибросаркомы, злокачественной опухоли кости, рака мочевого пузыря, гемобластома, лейкоза, острого миелоидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза, множественной миеломы, В-клеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, лимфомы из клеток мантийной зоны, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, эритролейкоза, гистиоцитарной лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема и злокачественной лимфомы.

184. Применение по п. 182 или п. 183, где рак представляет собой лейкоз.

185. Применение по п. 182 или п. 183, где рак представляет собой острый миелоидный лейкоз.

186. Применение по п. 182 или п. 183, где рак представляет собой острый лимфобластный лейкоз.

187. Применение по п. 182 или п. 183, где рак представляет собой фибросаркому.

188. Применение по п. 182 или п. 183, где рак представляет собой множественную миелому.

189. Применение по п. 182 или п. 183, где рак представляет собой лимфому.

190. Применение по п. 182 или п. 183, где рак представляет собой В-клеточную лимфому.

191. Применение по п. 182 или п. 183, где рак представляет собой Т-клеточную лимфому.

192. Соединение по любому из пп. 1-114 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по п. 115 для применения в лечении амилоидоза у пациента, нуждающегося в этом.

193. Соединение по любому из пп. 1-114 или его фармацевтически приемлемая соль

или фармацевтическая композиция по п. 115 для применения в лечении амилоидоза легкой цепи у пациента, нуждающегося в этом.

194. Соединение по любому из пп. 1-114 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по п. 115 для применения в лечении заболевания, выбранного из заболевания, ассоциированного с GCN2, и заболевания, ассоциированного с PERK, у пациента, нуждающегося в этом.

195. Применение по п. 194, где заболевание представляет собой заболевание, ассоциированное с GCN2.

196. Применение по п. 194, где заболевание представляет собой заболевание, ассоциированное с PERK.

197. Применение по любому из пп. 194-196, где заболевание представляет собой рак.

198. Применение по п. 197, где рак выбран из группы, состоящей из колоректального рака, рака легкого, мезотелиомы, рака поджелудочной железы, рака глотки, рака гортани, рака пищевода, рака желудка, рака двенадцатиперстной кишки, рака тонкой кишки, рака молочной железы, рака яичников, опухоли яичка, рака предстательной железы, рака печени, рака щитовидной железы, рака почки, рака матки, хориокарциномы матки, опухоли головного мозга, ретинобластомы, рака кожи, меланомы, саркомы, фибросаркомы, злокачественной опухоли кости, рака мочевого пузыря, гемобластома, лейкоза, острого миелоидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза, множественной миеломы, В-клеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, лимфомы из клеток мантийной зоны, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, эритролейкоза, гистиоцитарной лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема и злокачественной лимфомы.

199. Применение по п. 197 или п. 198, где рак представляет собой лейкоз.

200. Применение по п. 197 или п. 198, где рак представляет собой острый миелоидный лейкоз.

201. Применение по п. 197 или п. 198, где рак представляет собой острый лимфобластный лейкоз.

202. Применение по п. 197 или п. 198, где рак представляет собой фибросаркому.

203. Способ по п. 197 или п. 198, где рак представляет собой множественную миелому.

204. Способ по п. 197 или п. 198, где рак представляет собой лимфому.

205. Способ по п. 197 или п. 198, где рак представляет собой В-клеточную лимфому.

206. Способ по п. 197 или п. 198, где рак представляет собой Т-клеточную лимфому.

207. Применение по п. 194, где заболевание представляет собой амилоидоз.

208. Применение по п. 194, где заболевание представляет собой амилоидоз легкой цепи.

209. Соединение по любому из пп. 1-114 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по п. 115 для применения в лечении заболевания, выбранного из заболевания, ассоциированного с GCN2, и заболевания, ассоциированного с

PERK, у пациента, нуждающегося в этом.

210. Применение по п. 209, где заболевание представляет собой заболевание, ассоциированное с GCN2.

211. Применение по п. 209, где заболевание представляет собой заболевание, ассоциированное с PERK.

212. Применение по любому из пп. 209-211, где заболевание представляет собой рак.

213. Применение по п. 212, где рак выбран из группы, состоящей из колоректального рака, рака легкого, мезотелиомы, рака поджелудочной железы, рака глотки, рака гортани, рака пищевода, рака желудка, рака двенадцатиперстной кишки, рака тонкой кишки, рака молочной железы, рака яичников, опухоли яичка, рака предстательной железы, рака печени, рака щитовидной железы, рака почки, рака матки, хориокарциномы матки, опухоли головного мозга, ретинобластомы, рака кожи, меланомы, саркомы, фибросаркомы, злокачественной опухоли кости, рака мочевого пузыря, гемобласто́за, лейкоза, острого миелоидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, хронического миелоидного лейкоза, множественной миеломы, В-клеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, лимфомы из клеток мантийной зоны, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, Т-клеточной лимфомы, эритролейкоза, гистиоцитарной лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема и злокачественной лимфомы.

214. Применение по п. 212 или п. 213, где рак представляет собой лейкоз.

215. Применение по п. 212 или п. 213, где лейкоз представляет собой острый миелоидный лейкоз.

216. Применение по п. 212 или п. 213, где лейкоз представляет собой острый лимфобластный лейкоз.

217. Применение по п. 212 или п. 213, где рак представляет собой фибросаркому.

218. Способ по п. 212 или п. 213, где рак представляет собой множественную миелому.

219. Способ по п. 212 или п. 213, где рак представляет собой лимфому.

220. Способ по п. 212 или п. 213, где рак представляет собой В-клеточную лимфому.

221. Способ по п. 212 или п. 213, где рак представляет собой Т-клеточную лимфому.

222. Применение по п. 209, где заболевание представляет собой амилоидоз.

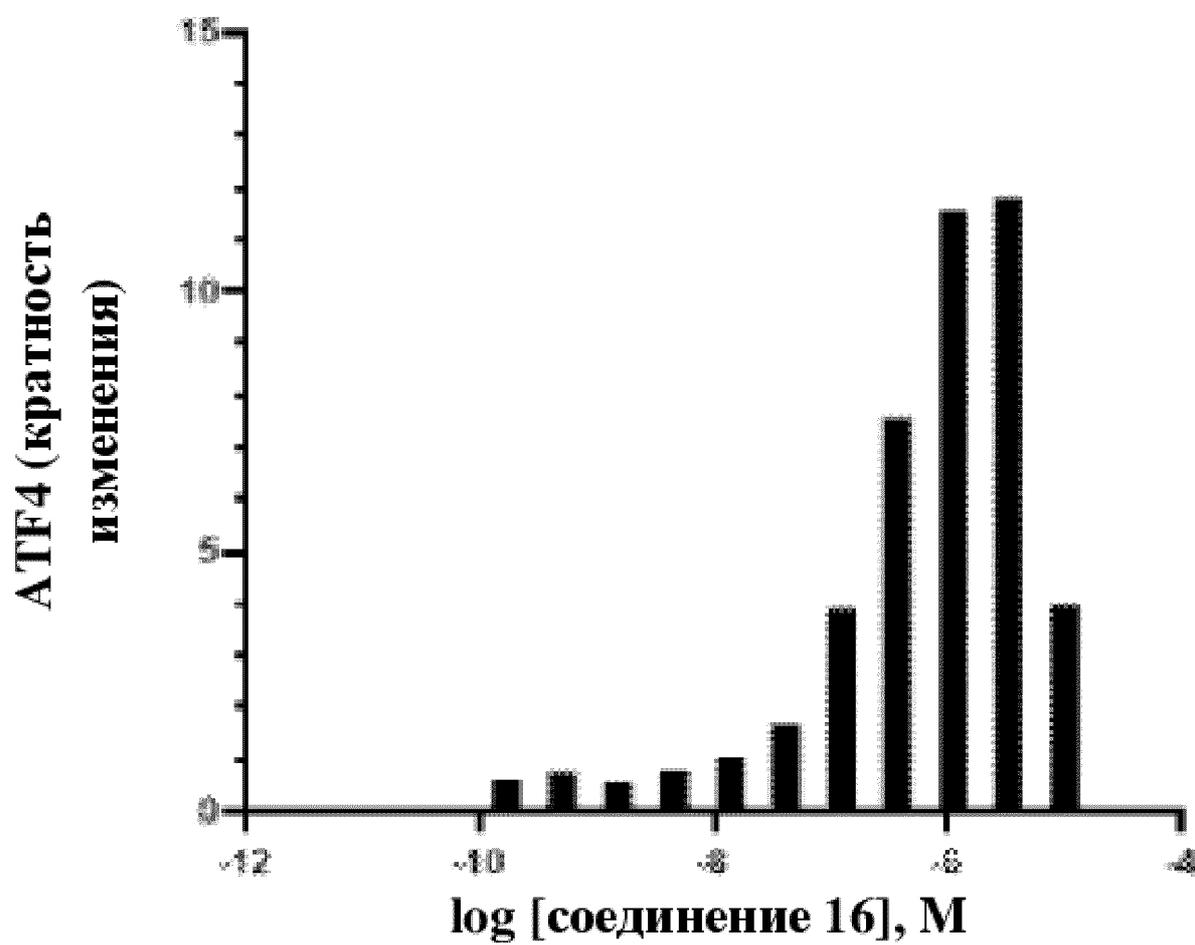
223. Способ по п. 209, где заболевание представляет собой амилоидоз легкой цепи.

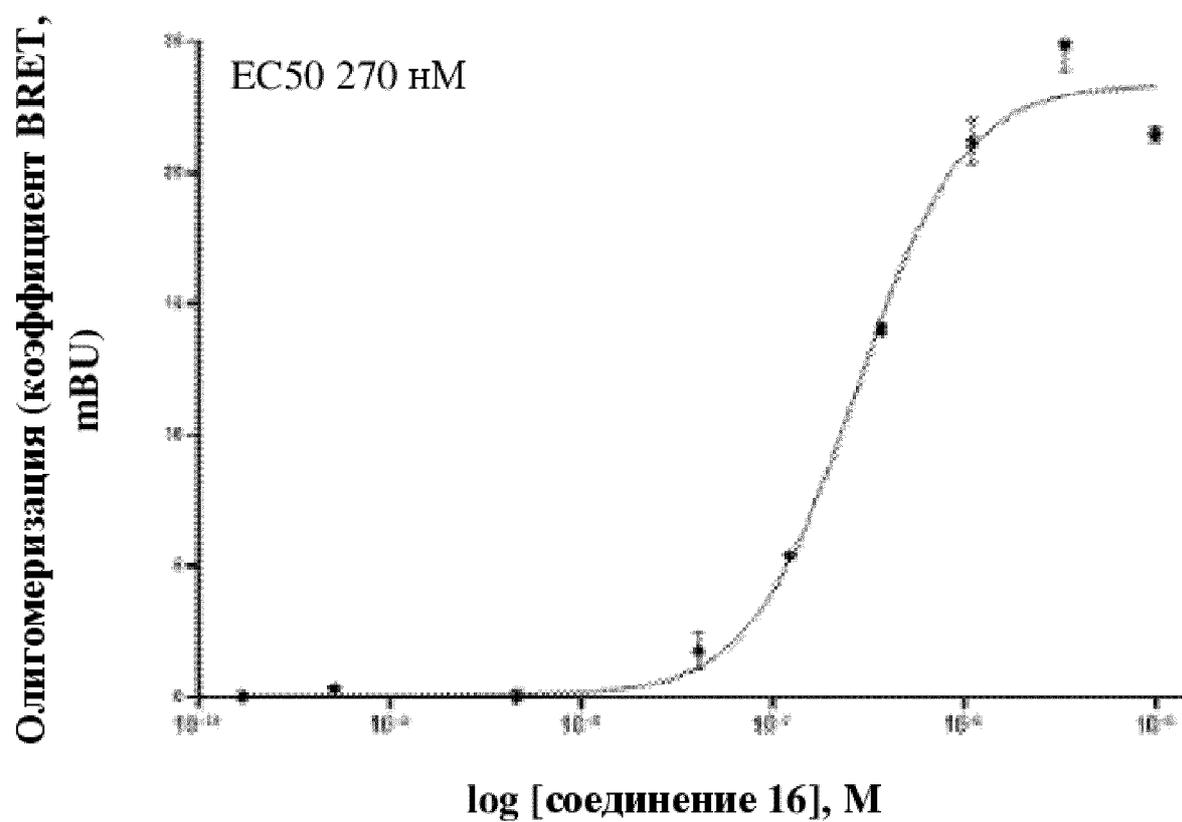
224. Применение по любому из пп. 209-223, где одно или более терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из IMiD-средства, ингибитора протеасом, стероида, средства на основе антитела к CD38, средства на основе антитела к CD20, ингибитора Vcl-2, ингибитора PI3K, биспецифического антитела, аналога нуклеозида, ингибитора ВТК, средства, алкилирующего ДНК, ингибитора EZH2, антрациклина, ингибитора топоизомеразы, платины, ингибитора тирозинкиназы, ингибитора HDAC, ингибитора ядерного экспорта, средства, оказывающего воздействие на микротрубочки, L-аспарагиназы, пегилированной аспарагиназы, ингибитора PERK, ингибитора mTOR, иммуномодулирующего средства, ингибитора пути MAPK, ингибитора MEK, ингибитора

ERK и ингибитора Ras.

225. Применение по любому из пп. 209-223, где одно или более терапевтических средств выбраны из группы, состоящей из L-аспарагиназы, пэгаспаргазы, каласпаргазы пэгол-mnk1, бортезомиба, карфилзомиба, иксазомиба, талидомида, помалидомида, леналидомида, дексаметазона, преднизона, даратумумаба, даратумумаба/гиалуронидазы, исатуксимаба, ритуксимаба, обинутузумаба, венетоклакса, идедалисиба, копанлисиба, дувелисиба, умбралисиба, гемцитабина, цитарабина, ибрутиниба, акалабрутиниба, занубрутиниба, бендамустина, циклофосфамида, таземетостата, доксорубицина, даунорубицина, этопозиды, оксалоплатина, карбоплатина, цисплатина, бозутиниба, дазатиниба, иматиниба, нилотиниба, понатиниба, панобиностата, селинекса, винкристина, JZP-458, эриаспазы, PF745 (JZP-341), аспарагиназы *Erwinia chrysanthemi* (крисантаспазы), аспарагиназы *Escherichia coli* (коласпазы), средства на основе антитела к PD1, средства на основе антитела к PDL1 и средства на основе антитела к CTLA4.

По доверенности

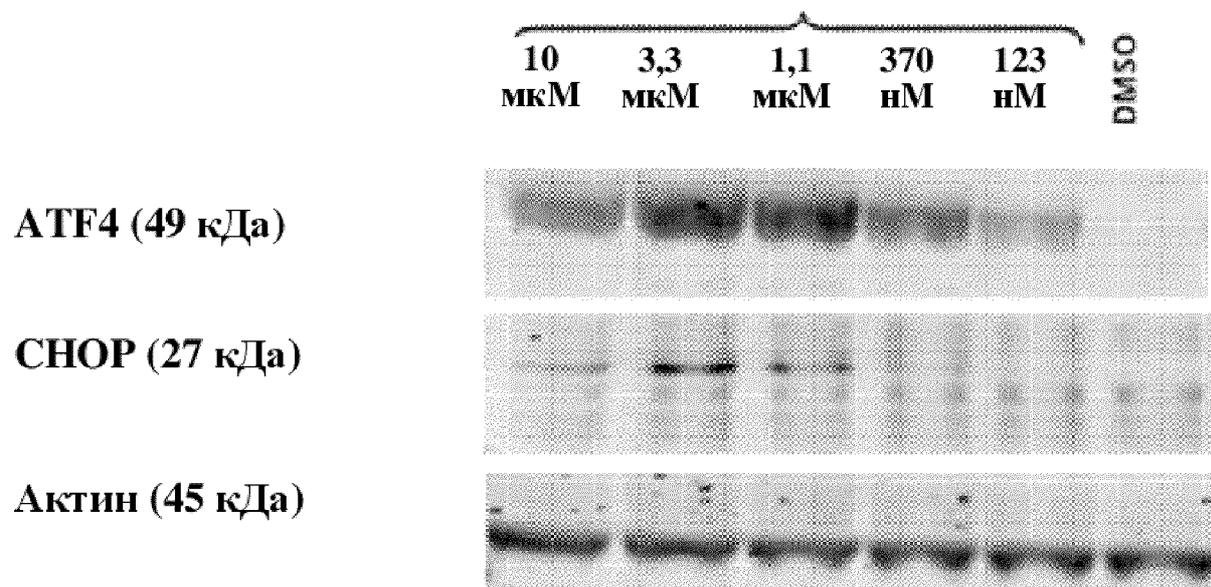
**Изменение уровней ATF4****Фигура 1**



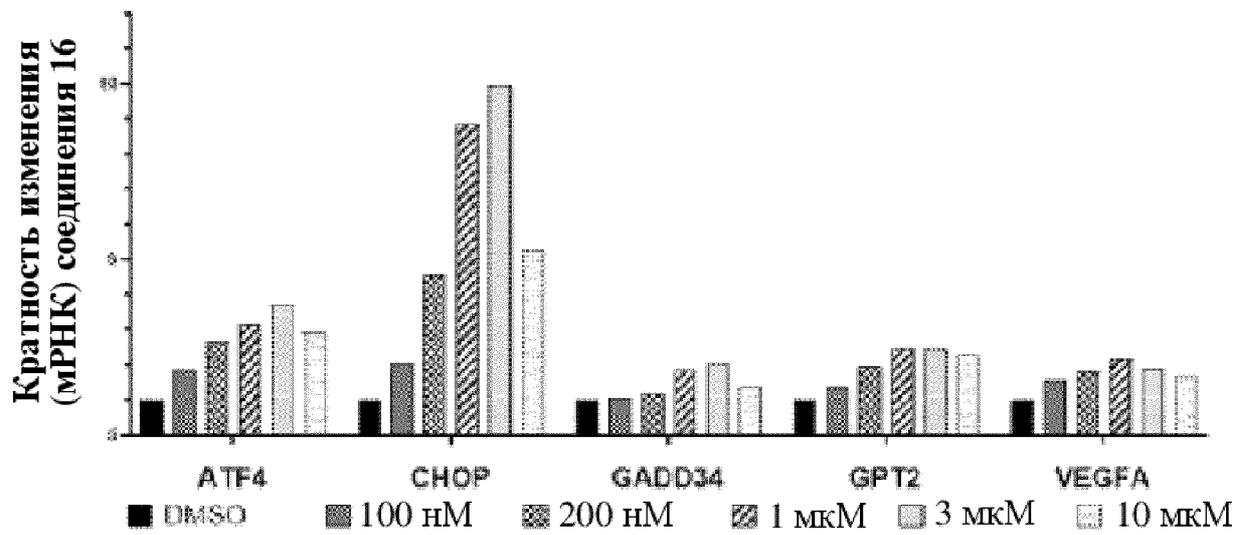
Фигура 2

3/8

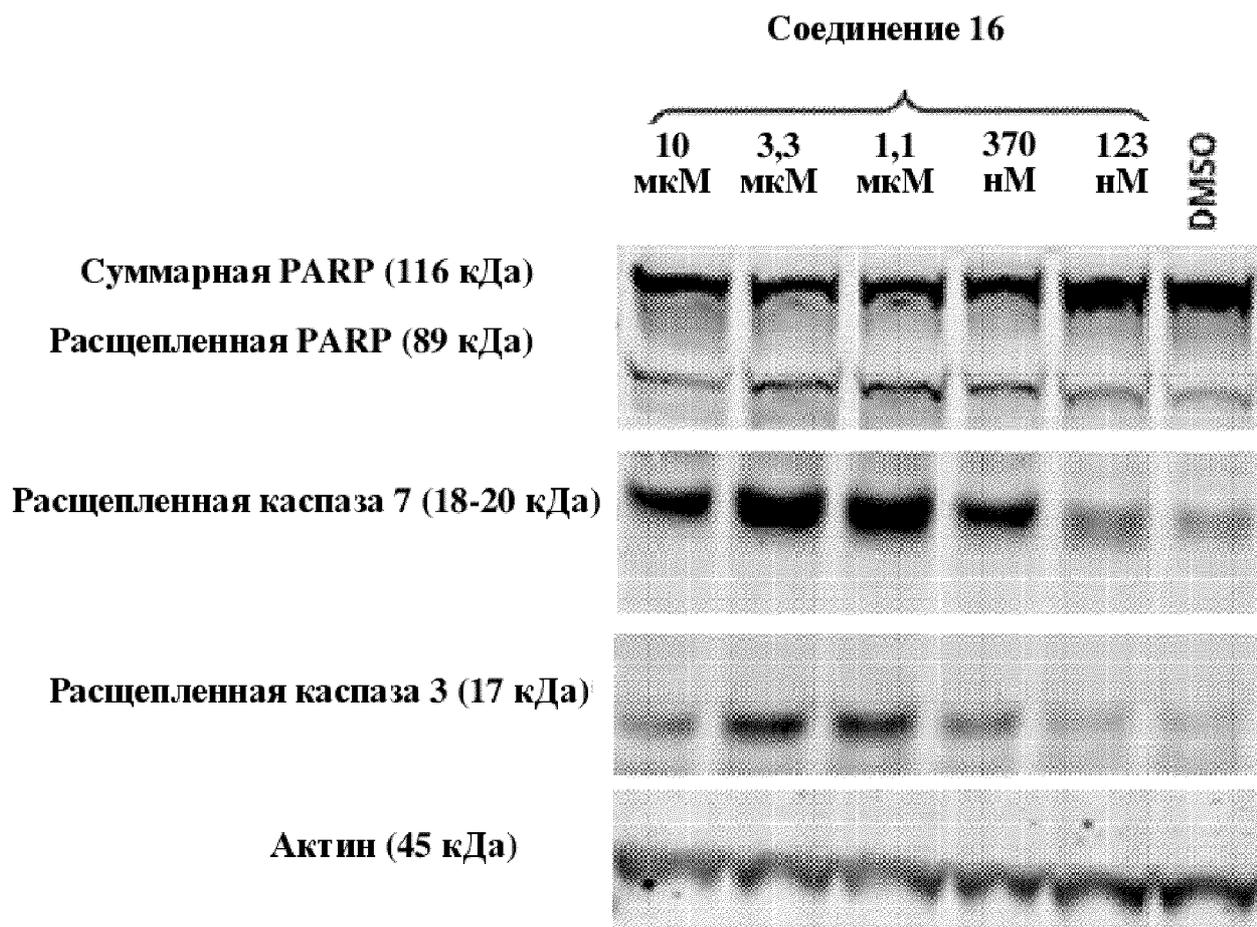
Соединение 16



Фигура 3



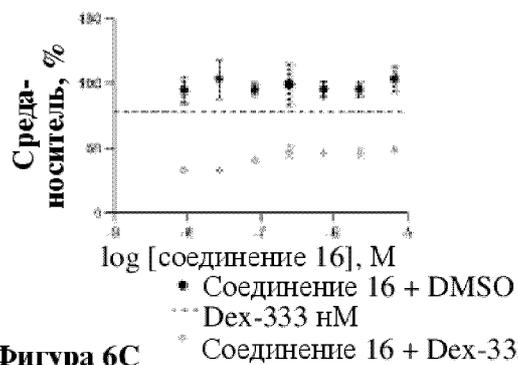
Фигура 4



Фигура 5

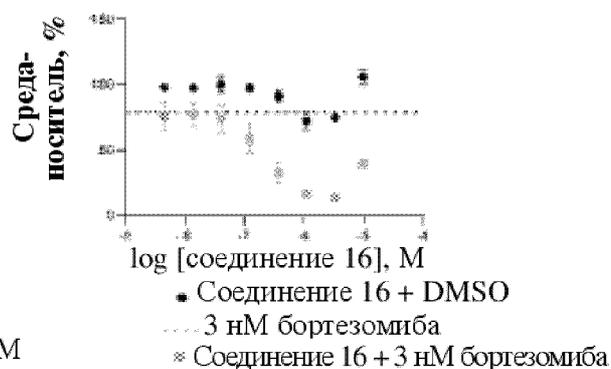
Фигура 6А

Пролиферация клеток при множественной миеломе (RPMI8226)



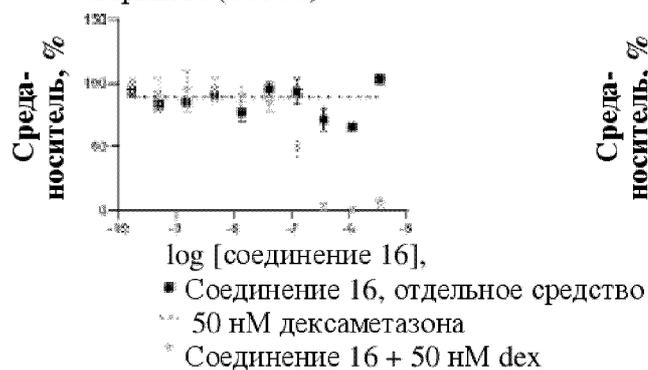
Фигура 6В

Пролиферация клеток при множественной миеломе (H929)



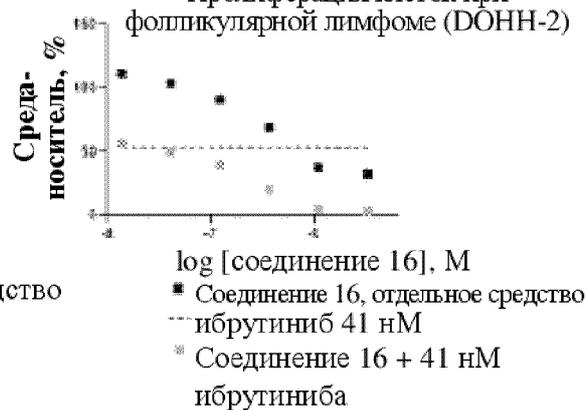
Фигура 6С

Пролиферация клеток при лимфоме Беркитта (GA-10)



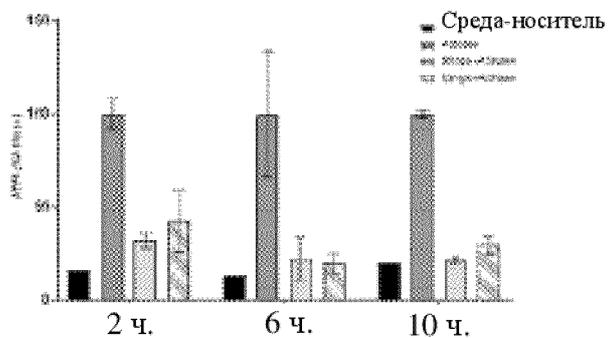
Фигура 6D

Пролиферация клеток при фолликулярной лимфоме (D0HH-2)



Фигура 7А

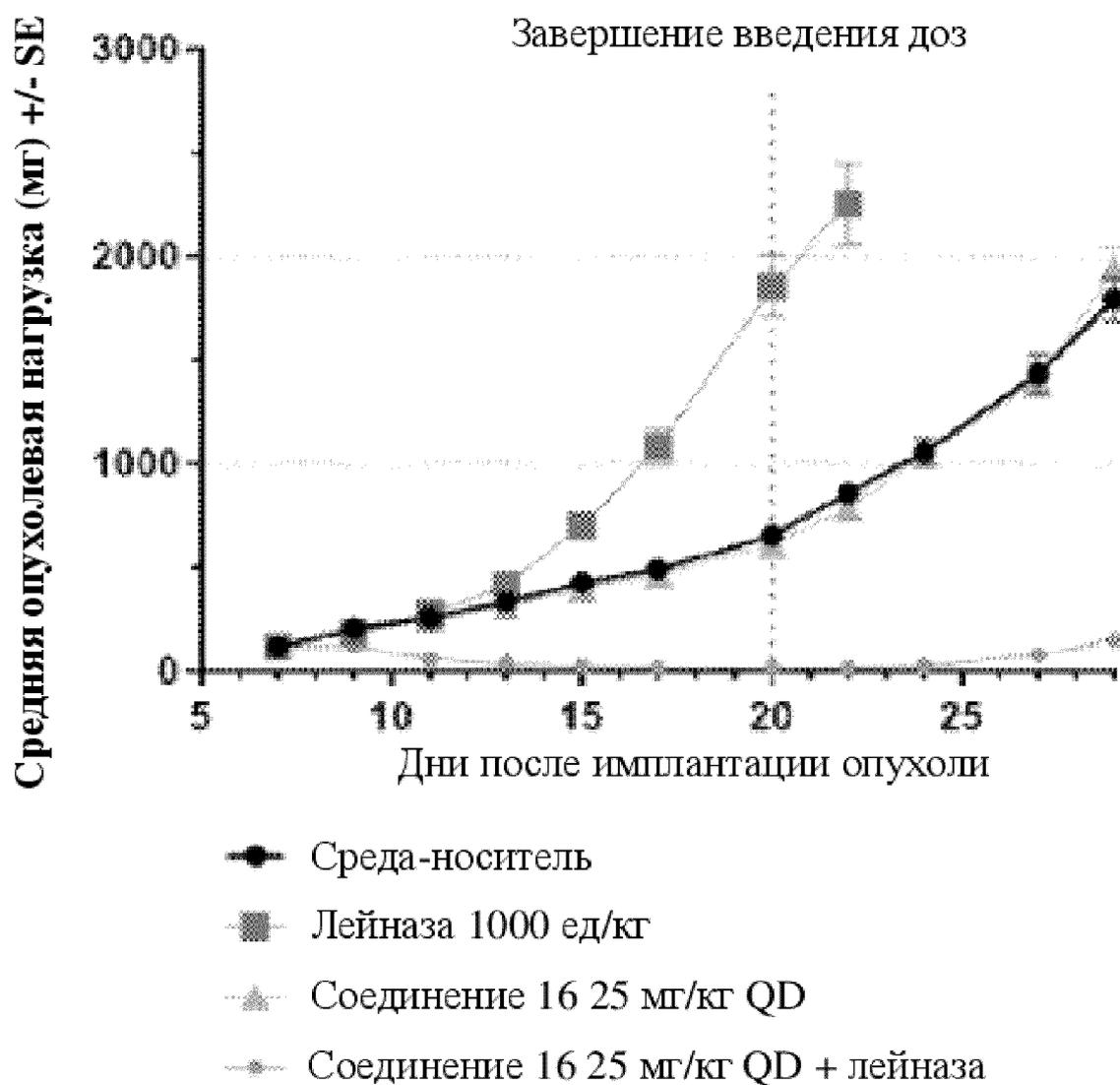
**Соединение 16 блокирует ATF4 *in vivo* (модель PK/PD)**



Фигура 7В

Доза (мг/кг)	Момент времени (ч.)	Уровень соединения 16 в плазме (нг/мл)	Ингибирование ATF4, %
50	2	170573	81
50	6	158460	90
50	10	148626	98
25	2	138922	69
25	6	130077	92
25	10	90146	88

## Рост опухоли MV-4-11



Фигура 8