

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392542 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.12.29(22) Дата подачи заявки
2022.03.10(51) Int. Cl. A61P 11/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 491/18 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ ИНТЕГРИНА АЛЬФА V БЕТА 6 И АЛЬФА V БЕТА 1, А ТАКЖЕ ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 63/159,063

(32) 2021.03.10

(33) US

(86) PCT/US2022/019759

(87) WO 2022/192545 2022.09.15

(71) Заявитель:

ДАЙС МОЛЕКУЛС СВ, ИНК. (US)

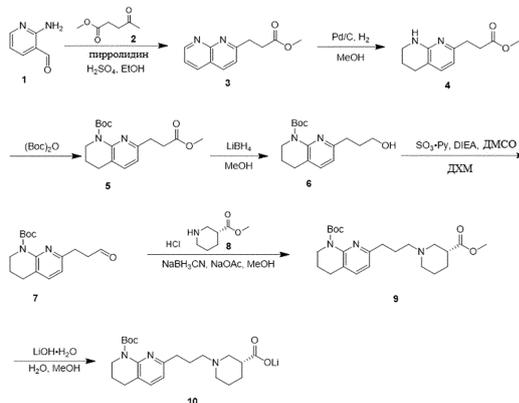
(72) Изобретатель:

Шарма Лалит Кумар, Фазери Пол
Росс, Джейкобсен Джон Р. (US)

(74) Представитель:

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

(57) Настоящее изобретение относится к ингибиторам интегрин альфа V бета 6 и альфа V бета 1, к способам получения таких ингибиторов интегрин альфа V бета 6 и альфа V бета 1, фармацевтическим композициям ингибиторов интегрин альфа V бета 6 и альфа V бета 1, а также к способам лечения и/или предотвращения различных заболеваний у субъекта путем введения субъекту, нуждающемуся в таком лечении, ингибиторов интегрин альфа V бета 6 и альфа V бета 1.



A1

202392542

202392542

A1

ИНГИБИТОРЫ ИНТЕГРИНА АЛЬФА V БЕТА 6 И АЛЬФА V БЕТА 1, А ТАКЖЕ ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

ОПИСАНИЕ

Ссылка на родственные заявки

[0001] Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой США № 63/159063, поданной 10 марта 2021 г., которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

[0002] Настоящее изобретение относится к ингибиторам интегрин $\alpha V\beta 6$ и $\alpha V\beta 1$, способам получения таких ингибиторов интегрин $\alpha V\beta 6$ и $\alpha V\beta 1$, фармацевтическим композициям ингибиторов интегрин $\alpha V\beta 6$ и $\alpha V\beta 1$, а также способам лечения и/или профилактики различных заболеваний у субъекта путем введения субъекту, нуждающемуся в таком лечении и/или профилактике, ингибиторов интегрин $\alpha V\beta 6$ и $\alpha V\beta 1$.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0003] Интегрины представляют собой гетеродимерные трансмембранные белки, состоящие из α/β субъединиц, принимающие участие в адгезии клеток к широкому ряду белков внеклеточного матрикса, которые опосредуют межклеточные взаимодействия, миграцию клеток, пролиферацию клеток, выживание клеток и поддержание целостности тканей (Barczyk et al., Cell and Tissue Research 2010, 339, 269). У млекопитающих присутствует 24 гетеродимера α/β интегрин, которые образуются из сочетаний 18 альфа- и 8 бета-субъединиц. Трансформирующий фактор роста β (TGF β) играет основную роль в запуске ряда патологических процессов, лежащих в основе фиброза, клеточного роста и аутоиммунных заболеваний. Интегрины Alpha V (αV), включающие $\alpha V\beta 1$, $\alpha V\beta 3$, $\alpha V\beta 5$, $\alpha V\beta 6$ и $\alpha V\beta 8$, принимают участие в важном пути, который обеспечивает превращение латентного TGF β в активную форму. (Henderson, N. C.; Sheppard, D. Biochim, Biophys. Acta 2013, 1832, 891). Таким образом, антагонизм такой опосредованной интегрином αV активации латентного TGF β обеспечивает эффективный терапевтический подход для вмешательства в патологические состояния, обусловленные TGF β (Sheppard, D. Eur. Resp. Rev. 2008, 17, 157; Goodman, S. L.; Picard, M. Trends Pharmacol. Sciences 2012, 33(7), 405; Hinz, B., Nature Medicine 2013, 19(12), 1567; Pozzi, A.; Zent, R. J. Am. Soc. Nephrol. 2013,

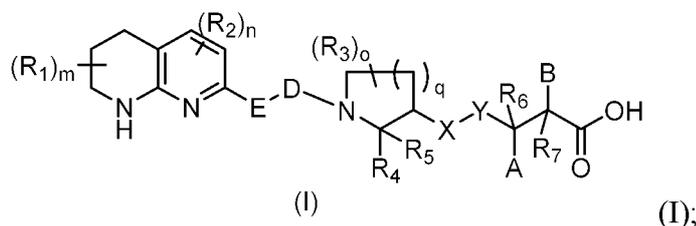
24(7), 1034). Все пять интегринов αV принадлежат к небольшой подгруппе (8 из 24) интегринов, которые распознают мотив аргинин-глицин-аспарагиновая кислота (RGD), присутствующий в нативных лигандах, таких как фибронектин, витронектин и ассоциированный с латентностью пептид (LAP).

[0004] Интегрины экспрессируются на поверхности большинства клеток человека. Например, интегрины $\alpha V\beta 6$ и $\alpha V\beta 1$ экспрессируются на эпителиальных клетках на очень низких уровнях в здоровых тканях, однако их количество значительно повышается во время воспаления и заживления ран. Патологические изменения интегрин способствует развитию широкого спектра заболеваний человека, включая, например, нарушения функции тромбоцитов, атеросклероз, рак, остеопороз, фиброз, диабетическую нейропатию почек, макулярную дегенерация и различные аутоиммунные и хронические воспалительные заболевания.

[0005] Соответственно, ингибиторы интегрин $\alpha V\beta 6$ и $\alpha V\beta 1$ были тщательно исследованы, однако, несмотря на значительные усилия, терапевтический успех оказался недостижимым. Соответственно, существует потребность в ингибиторах интегрин $\alpha V\beta 6$ и $\alpha V\beta 1$, которые, согласно некоторым вариантам осуществления, доставляются перорально и могут, например, лечить и/или предотвращать нарушения функции тромбоцитов, атеросклероз, рак, остеопороз, фиброз, диабетическую нейропатию почек, макулярную дегенерацию и различные аутоиммунные и хронические воспалительные заболевания.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

[0006] Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), которое отвечает данному и другим требованиям:



или его фармацевтически приемлемым солям, гидратам или сольватам, где:

каждый R_1 независимо представляет собой водород, алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, арилалкенил, замещенный арилалкенил, арилалкинил, замещенный арилалкинил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил,

циклогетероалкенил или замещенный циклогетероалкенил, гетероалкил, замещенный гетероалкил, гетероалкенил, замещенный гетероалкенил, гетероалкинил, замещенный гетероалкинил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, гетероарилалкенил, замещенный гетероарилалкенил, гетероарилалкинил, замещенный гетероарилалкинил, галоген, $-C(O)NR_8R_9$, $-C(O)OR_{10}$, $-NR_{11}C(O)OR_{12}$, $-NR_{13}C(O)OR_{14}$, $-OC(O)OR_{15}$, $-CN$, $-CF_3$, $-NR_{16}SO_2R_{17}$ или $-OR_{18}$; m равно 0, 1, 2 или 3; каждый R_2 независимо представляет собой водород, алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, арилалкенил, замещенный арилалкенил, арилалкинил, замещенный арилалкинил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, циклогетероалкенил, замещенный циклогетероалкенил, гетероалкил, замещенный гетероалкил, гетероалкенил, замещенный гетероалкенил, гетероалкинил, замещенный гетероалкинил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, гетероарилалкенил, замещенный гетероарилалкенил, гетероарилалкинил, замещенный гетероарилалкинил, галоген, $-C(O)NR_{19}R_{20}$, $-C(O)OR_{21}$, $-NR_{22}C(O)OR_{23}$, $-NR_{24}C(O)OR_{25}$, $-OC(O)OR_{26}$, $-CN$, $-CF_3$, $-NR_{27}SO_2R_{28}$ или $-OR_{29}$; n равно 0, 1 или 2; каждый R_3 независимо представляет собой водород, алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, арилалкенил, замещенный арилалкенил, арилалкинил, замещенный арилалкинил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, циклогетероалкенил, замещенный циклогетероалкенил, гетероалкил, замещенный гетероалкил, гетероалкенил, замещенный гетероалкенил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, циклогетероалкенил, замещенный циклогетероалкенил, гетероалкил, замещенный гетероалкил, гетероалкенил, замещенный гетероалкенил, циклогетероалкенил, гетероалкил, замещенный гетероалкил, гетероалкенил, замещенный гетероалкенил, гетероалкинил, замещенный гетероалкинил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, гетероарилалкенил, замещенный гетероарилалкенил, гетероарилалкинил, замещенный гетероарилалкинил, галоген, $-C(O)NR_{30}R_{31}$, $-C(O)OR_{32}$, $-NR_{33}C(O)OR_{34}$, $-NR_{35}C(O)OR_{36}$, $-OC(O)OR_{37}$, $-CN$, $-CF_3$, $-NR_{38}SO_2R_{39}$ или $-OR_{40}$; q равно 0, 1, 2 или 3; o равно 0, 1 или 2, когда q равно 0; o равно 0, 1, 2 или 3, когда q равно 1; o равно 0, 1, 2, 3 или 4, когда q равно 2; o равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5, когда q равно 3; R_4 представляет собой водород, алкил, замещенный алкил, алкенил,

замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, арилалкенил, замещенный арилалкенил, арилалкинил, замещенный арилалкинил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, циклогетероалкенил, замещенный циклогетероалкенил, гетероалкил, замещенный гетероалкил, гетероалкенил, замещенный гетероалкенил, гетероалкинил, замещенный гетероалкинил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, гетероарилалкенил, замещенный гетероарилалкенил, гетероарилалкинил, замещенный гетероарилалкинил, замещенный гетероарилалкинил, $-F$, $-C(O)NR_{41}R_{42}$, $-C(O)R_{43}$, $-C(O)OR_{44}$, $-CN$, $-CF_3$ или R_4 и R_5 вместе с атомом, с которым они связаны, образуют C_4-C_8 циклоалкильное кольцо;

E представляет собой $-CH_2-$ или $-CH_2Z-$; Z представляет собой $-NR_{46}-$, $-S-$, $-SO_2-$ или $-O-$; D представляет собой $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH=CHCH_2-$, $-C(O)-$, $-C\equiv CCH_2-$, фенил, циклогексил или циклопентил, когда E представляет собой $-CH_2-$; D представляет собой $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-C(O)-$, фенил, циклогексил или циклопентил, когда Z представляет собой NR_{45} или $-O-$; D представляет собой $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, фенил, циклогексил или циклопентил, когда Z представляет собой $-SO_2-$ или $-S-$; $X-Y$ представляет собой $-C(O)NR_{46}-$, $-NR_{47}C(O)-$, $-C(O)O-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-NR_{48}CH_2-$, $-CH_2NR_{49}-$, $-O-C$, H_2- , $-CH_2-O-$, $-SO_2NR_{50}-$, $-NR_{51}SO_2-$ или циклопропил; A представляет собой водород, OR_{52} , алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, арилалкенил, замещенный арилалкенил, арилалкинил, замещенный арилалкинил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, циклогетероалкенил, замещенный циклогетероалкенил, гетероалкил, замещенный гетероалкил, гетероалкенил, замещенный гетероалкенил, гетероалкинил, замещенный гетероалкинил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, гетероарилалкенил, замещенный гетероарилалкенил, гетероарилалкинил, замещенный гетероарилалкинил или галоген; B представляет собой водород, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, арилалкенил, замещенный арилалкенил, арилалкинил, замещенный арилалкинил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, циклогетероалкенил, замещенный циклогетероалкенил, гетероалкил, замещенный гетероалкил, гетероалкенил, замещенный гетероалкенил, гетероалкинил, замещенный гетероалкинил, гетероарил, замещенный гетероарил, замещенный гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкинил, замещенный гетероарилалкинил или галоген; B представляет собой водород, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, арилалкенил, замещенный арилалкенил, арилалкинил, замещенный арилалкинил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, циклогетероалкенил, замещенный циклогетероалкенил, гетероалкил, замещенный гетероалкил, гетероалкенил, замещенный гетероалкенил, гетероалкинил, замещенный гетероалкинил, гетероарил, замещенный гетероарил, замещенный гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкинил, замещенный гетероарилалкинил или галоген;

$C(O)NR_{41}R_{42}$, $-C(O)R_{43}$, $-C(O)OR_{44}$ или $-CN$; при условии, что A не представляет собой водород, галоген или $-OR_{52}$, когда B представляет собой водород или галоген; при условии, что B не представляет собой водород или галоген, когда A представляет собой водород, галоген или $-OR_{52}$; при условии, что R_7 представляет собой водород, когда B представляет собой галоген, $-NR_{53}R_{54}$, $-O-R_{55}$, $-S-R_{56}$ или $-SO_2R_{57}$; при условии, что R_6 представляет собой $-OR_{63}$ только тогда, когда $X-Y$ представляют собой $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$ или циклопропил; при условии, что A не представляет собой $-OR_{52}$, когда R_6 представляет собой $-OR_{63}$; и при условии, что A не представляет собой $-Cl$, $-Br$ или $-I$, когда R_6 представляет собой $-F$.

[0007] Согласно другому аспекту, настоящее изобретение относится к производным, включая соли, сложные эфиры, простые эфиры енолов, сложные эфиры енолов, сольваты, гидраты, метаболиты и пролекарства соединений формулы (I), описанный в настоящем документе. Кроме того, предусмотрены фармацевтические композиции, которые включают соединения формулы (I), представленные в настоящем документе, а также фармацевтически приемлемый носитель.

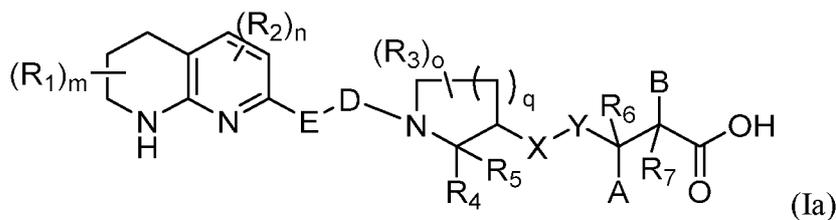
[0008] Настоящее изобретение относится к способам лечения, профилактики или ослабления симптомов заболеваний, таких как, например, нарушения функции тромбоцитов, атеросклероз, рак, остеопороз, фиброз, диабетическая нейропатия почек, макулярная дегенерация и различные аутоиммунные и хронические воспалительные заболевания. При применении способов, терапевтически эффективные количества соединений формулы (I) или их фармацевтических композиций вводят пациенту с расстройством или заболеванием.

[0009] В настоящем изобретении описаны способы ингибирования интегрина $\alpha V\beta 6$ у пациента. При практическом применении способов пациенту вводят терапевтически эффективные количества соединений формулы (I) или их фармацевтических композиций.

[0010] В настоящем изобретении описаны способы ингибирования интегрина $\alpha V\beta 1$ у пациента. При практическом применении способов пациенту вводят терапевтически эффективные количества соединений формулы (I) или их фармацевтических композиций.

[0011] Настоящее изобретение относится к способам ингибирования активации $TGF\beta$ в клетке. При практическом применении способов в клетку вводят эффективные количества соединений или их фармацевтических композиций формулы (I).

[0012] Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к соединению формулы (Ia), которое отвечает данному и другим требованиям:



или его фармацевтически приемлемым солям, где:

q равно 1, 2 или 3;

R^1 и R^3 каждый независимо в каждом случае выбран из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-C(O)OR^{11}$, $=O$, $=S$ и $-CN$;

m выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

o выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8;

R^2 в каждом случае независимо выбран из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-CN$ и $-NO_2$;

n равно 0, 1 или 2;

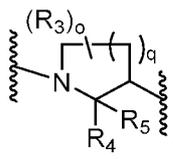
R^4 и R^5 каждый независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13})_2$ и $-CN$; или R^4 и R^5 объединены вместе с образованием заместителя с двойной связью, выбранного из $=O$, $=S$ и $=N(R^{13})$;

D выбран из связи, $-C(O)-$, $-C\equiv CCH_2-$ и $-CH=CHCH_2-$;

E выбран из C_{1-4} алкилена и $-(CH_2)Z-$,

где Z выбран из $-NH-$, $-S-$, $-SO_2-$ и $-O-$;

X-Y выбран из: $\lambda-C(O)N(R^{14})-$, $\lambda-N(R^{14})C(O)-$, $\lambda-N(R^{14})C(O)C(R^{15})_2-$, $\lambda-C(O)O-$, $\lambda-C(R^{15})_2C(R^{15})_2-$, $\lambda-CH=CH-$, $\lambda-C\equiv C-$, $\lambda-N(R^{14})C(R^{15})_2-$, $\lambda-C(R^{15})_2N(R^{14})-$, $\lambda-O-$, $\lambda-OC(R^{15})_2-$, $\lambda-C(R^{15})_2O-$, $\lambda-SO_2N(R^{14})-$ и $\lambda-N(R^{14})SO_2-$;



где λ обозначает присоединение X-Y к

R^6 и R^7 каждый независимо в каждом случае выбран из:

водорода, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-OR^{16}$ и $-CN$;

A выбран из (i) и (ii):

(i) водорода, галогена и $-\text{CN}$, или A и R^6 объединены с образованием C_{3-6} карбоцикла или 3-6-членного гетероцикла;

(ii) $-\text{OR}^{17}$, $-\text{SR}^{17}$, $-\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{17})$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{17}$ и $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{17})_2$;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, $-\text{OR}^{17}$, $-\text{SR}^{17}$, $-\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{17})$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{17}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{17})$, $-\text{N}_3$ и $-\text{CN}$, C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла,

где каждый C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-\text{OR}^{17}$, $-\text{SR}^{17}$, $-\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{17})$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{17}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{17})$, $-\text{N}_3$ и $-\text{CN}$; и

C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, $-\text{OR}^{17}$, $-\text{SR}^{17}$, $-\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{17})$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{17}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{17})$, $-\text{N}_3$ и $-\text{CN}$;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-\text{OR}^{17}$, $-\text{SR}^{17}$, $-\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{17})$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{17}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{17})$, $-\text{N}_3$ и $-\text{CN}$;

$N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$,
 $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-OC(O)N(R^{17})_2$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$,
 $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(S)N(R^{17})_2$,
 $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, $=O$, $=S$,
 $=N(R^{17})$, $-N_3$ и $-CN$; и

C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $=O$;

В выбран из (I), когда А выбран из (ii), или

В выбран из (II), когда А выбран из (i):

(I) водорода, галогена и $-CN$, или В и R^7 объединены вместе с образованием C_{3-6} карбоцикла или 3-6-членного гетероцикла;

(II) $-OR^{18}$, $-SR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-OC(O)R^{18}$, $-OC(O)N(R^{18})_2$,
 $-C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(O)R^{18}$, $-N(R^{18})C(O)OR^{18}$, $-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$,
 $-N(R^{18})C(S)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$, $-S(O)R^{18}$, $-S(O)_2R^{18}$ и $-S(O)_2N(R^{18})_2$;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, $-OR^{18}$, $-SR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$,
 $-OC(O)R^{18}$, $-OC(O)N(R^{18})_2$, $-C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(O)R^{18}$,
 $-N(R^{18})C(O)OR^{18}$, $-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(S)N(R^{18})_2$,
 $-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$, $-S(O)R^{18}$, $-S(O)_2R^{18}$, $-S(O)_2N(R^{18})_2$, $-NO_2$, $=O$, $=S$,
 $=N(R^{18})$, $-N_3$, $-CN$, C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла,

где C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{18}$, $-SR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-OC(O)R^{18}$,
 $-OC(O)N(R^{18})_2$, $-C(O)N(R^{18})_2$,
 $-N(R^{18})C(O)R^{18}$, $-N(R^{18})C(O)OR^{18}$, $-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$,
 $-N(R^{18})C(S)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$, $-S(O)R^{18}$, $-S(O)_2R^{18}$,
 $-S(O)_2N(R^{18})_2$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{18})$, $-N_3$ и $-CN$; и

C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых

необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{SR}^{18}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{18}$,
 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$,
 $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{18})$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{18}$,
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{18})$, $-\text{N}_3$ и $-\text{CN}$;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{SR}^{18}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$,
 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$,
 $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{18})_2$,
 $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{18})$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$,
 $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{18})$, $-\text{N}_3$, $-\text{CN}$, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла,

где каждый C_{3-6} карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $=\text{O}$; и

C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членной гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $=\text{O}$;

R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{16} каждый независимо в каждом случае выбран из водорода, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила;

R^{15} в каждом случае независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила;

R^{17} в каждом случае независимо выбран из:
 водорода;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена, $-\text{OR}^{21}$, $-\text{SR}^{21}$, $-\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{21}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{21}$,
 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})_2$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{21})\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{21})$, $-\text{N}_3$ и $-\text{CN}$; и

C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно

замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, -OR²¹, -SR²¹, -N(R²¹)₂, -C(O)R²¹, -C(O)OR²¹, -OC(O)R²¹, -OC(O)N(R²¹)₂, -C(O)N(R²¹)₂, -N(R²¹)C(O)R²¹, -N(R²¹)C(O)OR²¹, -N(R²¹)C(O)N(R²¹)₂, -N(R²¹)C(S)N(R²¹)₂, -N(R²¹)S(O)₂(R²¹), -S(O)R²¹, -S(O)₂R²¹, -S(O)₂N(R²¹)₂, -NO₂, =O, =S, =N(R²¹), -N₃ и -CN;

R¹⁸ в каждом случае независимо выбран из:

водорода;

C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, -OR²², -SR²², -N(R²²)₂, -C(O)R²², -C(O)OR²², -OC(O)R²², -OC(O)N(R²²)₂, -C(O)N(R²²)₂, -N(R²²)C(O)R²², -NO₂, =O, =S, =N(R²²), -N₃, -CN, C₃₋₁₀ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла,

где каждый из C₃₋₁₀ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -OR²², -SR²² и -N(R²²)₂; и

C₃₋₁₀ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -OR²², -SR²², -N(R²²)₂, -C(O)R²², -C(O)OR²², -OC(O)R²², -OC(O)N(R²²)₂, -C(O)N(R²²)₂, -N(R²²)C(O)R²², -N(R²²)C(O)OR²², -N(R²²)C(O)N(R²²)₂, -N(R²²)C(S)N(R²²)₂, -N(R²²)S(O)₂(R²²), -S(O)R²², -S(O)₂R²², -S(O)₂N(R²²)₂, -NO₂, =O, =S, =N(R²²), -N₃, -CN, C₃₋₆ карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла;

где каждый C₃₋₆ карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ галогеналкила;

R²¹ и R²² каждый независимо в каждом случае выбран из:

водорода;

C₁₋₄ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, C₃₋₆ карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где каждый C₃₋₆ карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл

необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, $-N(R^{23})_2$ и $-C(O)N(R^{23})_2$; и

C_{3-6} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси и =O; и

R^{23} в каждом случае независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила.

[0013] Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение или соль формулы (Ia).

[0014] Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к способу модуляции интегрин альфа V у субъекта, нуждающегося в такой модуляции, включающему введение субъекту соединения или соли формулы (Ia) или фармацевтической композиции формулы (Ia).

[0015] Согласно некоторым вариантам осуществления интегрин альфа V представляет собой интегрин альфа V бета 1.

[0016] Согласно некоторым вариантам осуществления интегрин альфа V представляет собой интегрин альфа V бета 6.

[0017] Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или состояния, включающему введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, соединения или соли формулы (Ia) или фармацевтической композиции, содержащей соединение или соль формулы (Ia).

[0018] Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание или состояние выбрано из: идиопатического фиброза легких, интерстициального заболевания легких, ассоциированного с системной красной волчанкой, ревматоидного артрита, диабетической нефропатии, фокально-сегментарного гломерулосклероза, хронического заболевания почек, неалкогольного стеатогепатита, первичного билиарного холангита, первичного склерозирующего холангита, солидных опухолей, гематологических опухолей, трансплантации органов, синдрома Альпорта, интерстициального заболевания легких, постлучевого фиброза, фиброза, индуцированного блеомицином, фиброза, индуцированного асбестом, фиброза, индуцированного гриппом, фиброза, индуцированного коагуляцией, фиброза, индуцированного повреждением сосудов, аортального стеноза и фиброза миокарда.

Краткое описание фигур

[0019] На фиг. 1 представлена схема 1, которая описывает синтез промежуточного соединения 10.

[0020] На фиг. 2 представлена схема 2, которая описывает синтез соединений формулы (VII).

[0021] На фиг. 3 представлена схема 4, которая описывает другой синтез соединений формулы (VII).

[0022] На фиг. 4 представлена схема 6, которая описывает синтез соединений формулы (VIII).

[0023] На фиг. 5 представлена схема 10, которая описывает другой синтез соединений формулы (VIII).

[0024] На фиг. 6 представлена схема 12, которая описывает синтез амидов и сульфонамидов формулы (VIII).

[0025] На фиг. 7 представлена схема 14, которая описывает синтез соединений, в которых центральное пипердиновое кольцо замещено и/или E-D не являются пропилом.

Включение посредством ссылки

[0026] Все публикации, патенты и патентные заявки, указанные в данном описании, включены в настоящий документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или патентная заявка была конкретно и индивидуально указана как включенная посредством ссылки.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Определения

[0027] Если не указано иное, все технические и научные термины, применяемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается рядовым специалистом в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Если в настоящем документе существует множество определений термина, то определения, приведенные в этом разделе, имеют преимущественную силу, если не указано иное.

[0028] Как применяется в настоящем документе, и если не указано иное, термины “примерно” и “приблизительно”, при применении в отношении признака с числовым значением или диапазоном значений, указывают, что значение или диапазон значений могут отклоняться в той степени, которая считается разумной для рядового специалиста в данной области техники, при этом все еще описывая конкретный признак. В частности, термины “примерно” и “приблизительно”, в случае, когда они применяются в данном

контексте, указывают, что числовое значение или диапазон значений могут изменяться на 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2% или 0,1% от указанного значения или диапазона значений.

[0029] “Алкил”, сам по себе или как часть другого заместителя, относится к насыщенному, разветвленному или с прямой цепью одновалентному углеводородному радикалу, полученному путем удаления одного атома водорода от одного атома углерода исходного алкана. Типичные алкильные группы включают, но ими не ограничиваясь, метил; этилы; пропилы, такие как пропан-1-ил, пропан-2-ил и т.д.; бутилы, такие как бутан-1-ил, бутан-2-ил, 2-метилпропан-1-ил, 2-метилпропан-2-ил и т.д.; и тому подобное. Согласно некоторым вариантам осуществления алкильная группа содержит от 1 до 20 атомов углерода (C_1 - C_{20} алкил). Согласно другим вариантам осуществления алкильная группа содержит от 1 до 10 атомов углерода (C_1 - C_{10} алкил). Согласно другим вариантам осуществления алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода (C_1 - C_6 алкил).

[0030] “Алкенил”, сам по себе или как часть другого заместителя, относится к алкильному радикалу с разветвленной или с прямой цепью, имеющему, по меньшей мере, одну двойную углерод-углеродную связь. Радикал образуется путем удаления одного атома водорода от одного атома углерода исходного алкена. Группа может находиться либо в *цис*-, либо в *транс*-конформации двойной связи(ей). Типичные алкенильные группы включают, но ими не ограничиваясь, этенил; пропенилы, такие как проп-1-ен-1-ил, проп-1-ен-2-ил, проп-2-ен-1-ил (аллил), проп-2-ен-2-ил, циклопроп-1-ен-1-ил; циклопроп-2-ен-1-ил; бутенилы, такие как бут-1-ен-1-ил, бут-1-ен-2-ил, 2-метил, проп-1-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-2-ен-2-ил, бут-1,3-диен-1-ил, бута-1,3-диен-2-ил, циклобут-1-ен-1-ил, циклобут-1-ен-3-ил, циклобут-1,3-диен-1-ил и т.д.; и тому подобное. Согласно некоторым вариантам осуществления алкенильная группа содержит от 1 до 20 атомов углерода (C_1 - C_{20} алкенил). Согласно другим вариантам осуществления алкенильная группа содержит от 1 до 10 атомов углерода (C_1 - C_{10} алкенил). Согласно другим вариантам осуществления алкенильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода (C_1 - C_6 алкенил).

[0031] “Алкинил”, сам по себе или как часть другого заместителя, относится к алкильному радикалу с разветвленной или с прямой цепью, имеющему, по меньшей мере, одну тройную углерод-углеродную связь. Радикал образуется путем удаления одного атома водорода от одного атома углерода исходного алкина. Типичные алкинильные группы включают, но ими не ограничиваясь, этинил; пропинилы, такие как проп-1-ин-1-ил, проп-2-ин-1-ил и т.д.; бутинилы, такие как бут-1-ин-1-ил, бут-1-ин-3-ил, бут-3-ин-1-ил и т.д.; и тому подобное. Согласно некоторым вариантам осуществления алкинильная

группа содержит от 1 до 20 атомов углерода (C_1 - C_{20} алкинил). Согласно другим вариантам осуществления алкинильная группа содержит от 1 до 10 атомов углерода (C_1 - C_{10} алкинил). Согласно другим вариантам осуществления алкинильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода (C_1 - C_6 алкинил).

[0032] “Арил”, сам по себе или как часть другого заместителя, относится к одновалентной ароматической углеводородной группе, полученной удалением одного атома водорода от одного атома углерода исходной ароматической кольцевой системы, как определено в настоящем документе. Типичные арильные группы включают, но ими не ограничиваются, группы, полученные из ацеантрилена, аценафтилена, ацефенантрилена, антрацена, азулена, бензола, хризена, коронена, флуорантена, дифениленметана, гексацена, гексафена, гексалена, *as*-индацен, *s*-индацен, индана, индена, нафталина, октацена, октафена, окталена, овалена, пента-2,4-диена, пентацена, пенталена, пентафена, перилена, феноалена, фенантрена, пицена, плеядена, пирена, пирантрена, рубицена, трифенилена, тринафталина и тому подобное. Согласно некоторым вариантам осуществления арильная группа содержит от 6 до 20 атомов углерода (C_6 - C_{20} арил). Согласно другим вариантам осуществления арильная группа содержит от 6 до 15 атомов углерода (C_6 - C_{15} арил). Согласно другим вариантам осуществления арильная группа содержит от 6 до 10 атомов углерода (C_6 - C_{10} арил).

[0033] “Арилалкил”, сам по себе или как часть другого заместителя, относится к ациклической алкильной группе, в которой один из атомов водорода, связанный с атомом углерода, обычно концевым или *sp*³ атомом углерода, заменен арильной группой, как определено в настоящем документе. Типичные арилалкильные группы включают, но ими не ограничиваются, бензил, 2-фенилэтен-1-ил, 2-фенилэтен-1-ил, нафтилметил, 2-нафтилэтен-1-ил, 2-нафтилэтен-1-ил, нафтобензил, 2-нафтофенилэтен-1-ил и т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления арилалкильная группа представляет собой (C_6 - C_{30}) арилалкил, например, алкильный фрагмент арилалкильной группы представляет собой (C_1 - C_{10}) алкил, арильный фрагмент представляет собой (C_6 - C_{20}) арил. Согласно другим вариантам осуществления арилалкильная группа представляет собой (C_6 - C_{20}) арилалкил, например, алкильный фрагмент арилалкильной группы представляет собой (C_1 - C_8) алкил, арильный фрагмент представляет собой (C_6 - C_{12}) арил. Согласно другим вариантам осуществления арилалкильная группа представляет собой (C_6 - C_{15}) арилалкил, например, алкильная группа арилалкильной группы представляет собой (C_1 - C_5) алкил, а арильная группа представляет собой (C_6 - C_{10}) арил.

[0034] “Арилалкенил”, сам по себе или как часть другого заместителя, относится к ациклической алкенильной группе, в которой один из атомов водорода, связанный с атомом углерода, заменен арильной группой, как определено в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления арилалкенильная группа представляет собой (C_6-C_{30}) арилалкенил, например, алкенильный фрагмент арилалкенильной группы представляет собой (C_1-C_{10}) алкенил, арильный фрагмент представляет собой (C_6-C_{20}) арил. Согласно другим вариантам осуществления арилалкенильная группа представляет собой (C_6-C_{20}) арилалкенил, например, алкенильный фрагмент арилалкенильной группы представляет собой (C_1-C_8) алкенил, арильный фрагмент представляет собой (C_6-C_{12}) арил. Согласно другим вариантам осуществления арилалкенильная группа представляет собой (C_6-C_{15}) арилалкенил, например, алкенильный фрагмент арилалкенильной группы представляет собой (C_1-C_5) алкенил, арильный фрагмент представляет собой (C_6-C_{10}) арил.

[0035] “Арилалкинил”, сам по себе или как часть другого заместителя, относится к ациклической алкинильной группе, в которой один из атомов водорода, связанный с атомом углерода, заменен арильной группой, как определено в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления арилалкинильная группа представляет собой (C_6-C_{30}) арилалкинил, например, алкинильный фрагмент арилалкинильной группы представляет собой (C_1-C_{10}) алкинил, арильный фрагмент представляет собой (C_6-C_{20}) арил. Согласно другим вариантам осуществления арилалкинильная группа представляет собой (C_6-C_{20}) арилалкинил, например, алкинильный фрагмент арилалкинильной группы представляет собой (C_1-C_8) алкинил, арильный фрагмент представляет собой (C_6-C_{12}) арил. Согласно другим вариантам осуществления арилалкинильная группа представляет собой (C_6-C_{15}) арилалкинил, например, алкинильный фрагмент арилалкинильной группы представляет собой (C_1-C_5) алкинил, арильный фрагмент представляет собой (C_6-C_{10}) арил.

[0036] Используемый в настоящем документе “карбоцикл” относится к насыщенному, ненасыщенному или ароматическому кольцу, в котором каждый атом кольца представляет собой углерод. Карбоцикл включает 3-10-членные моноциклические кольца и 6-12-членные бициклические кольца. Каждое кольцо бициклического карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Бициклические карбоциклы могут представлять собой конденсированные, мостиковые или спирокольцевые системы. Согласно некоторым вариантам осуществления карбоцикл представляет собой арил. Согласно некоторым вариантам осуществления карбоцикл представляет собой циклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления

карбоцикл представляет собой циклоалкенил. Согласно приведенному в качестве примера варианту осуществления ароматическое кольцо, например фенил, может быть конденсировано с насыщенным или ненасыщенным кольцом, например, циклогексаном, циклопентаном или циклогексенем. Любое сочетание насыщенных, ненасыщенных и ароматических бициклических колец, если позволяет валентность, включается в определение карбоциклических. Примеры карбоциклов включают циклопентил, циклогексил, циклогексенил, адамантил, фенил, инданил и нафтил. Карбоцикл может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, например заместителями, описанными в настоящем документе.

[0037] “Циклоалкил”, сам по себе или как часть другого заместителя, относится к насыщенному циклическому одновалентному углеводородному радикалу, полученному путем удаления одного атома водорода от одного атома углерода исходного циклоалкана. Типичные циклоалкильные группы включают, но ими не ограничиваясь, циклопропил, циклобутил, циклопентилциклопентенил; и т. д.; и тому подобное. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкильная группа содержит от 3 до 15 атомов углерода (C_3 - C_{15} циклоалкил). Согласно другим вариантам осуществления циклоалкильная группа содержит от 3 до 10 атомов углерода (C_3 - C_{10} циклоалкил). Согласно другим вариантам осуществления циклоалкильная группа содержит от 3 до 8 атомов углерода (C_3 - C_8 циклоалкил). Термин “циклоалкил” также включает полициклические углеводородные кольцевые системы, имеющие один радикал и от 5 до 15 атомов углерода. Примеры мультициклических циклоалкильных колец включают мостиковые, конденсированные и спироциклоалкильные кольцевые системы, включая, например, норборнил, пинил и адамантил.

[0038] “Циклоалкенил”, сам по себе или как часть другого заместителя, относится к ненасыщенному циклическому одновалентному углеводородному радикалу, полученному путем удаления одного атома водорода от одного атома углерода исходного циклоалкена. Типичные циклоалкенильные группы включают, но ими не ограничиваясь, циклопропен, циклобутен, циклопентен; и т. д.; и тому подобное. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкенильная группа содержит от 3 до 15 атомов углерода (C_3 - C_{15} циклоалкенил). Согласно другим вариантам осуществления циклоалкенильная группа содержит от 3 до 10 атомов углерода (C_3 - C_{10} циклоалкенил). Согласно другим дополнительным вариантам осуществления циклоалкенильная группа содержит от 3 до 8 атомов углерода (C_3 - C_8 циклоалкенил). Термин “циклоалкенил” также включает

полициклические углеводородные кольцевые системы, имеющие один радикал и от 5 до 15 атомов углерода с алкенильной группой.

[0039] “Циклогетероалкил”, сам по себе или как часть другого заместителя, относится к циклоалкильной группе, определенной в настоящем документе, в которой один или нескольких атомов углерода (и необязательно любые ассоциированные атомы водорода), каждый, независимо друг от друга, заменен одним и тем же или разными гетероатомами или гетероатомными группами, как определено ниже в отношении “гетероалкила”. Согласно некоторым вариантам осуществления циклогетероалкильная группа содержит от 3 до 15 атомов углерода (C_3 - C_{15} циклогетероалкил). Согласно другим вариантам осуществления циклогетероалкильная группа содержит от 3 до 10 атомов углерода (C_3 - C_{10} циклогетероалкил). Согласно другим дополнительным вариантам осуществления циклогетероалкильная группа содержит от 3 до 8 атомов углерода (C_3 - C_8 циклогетероалкил). Термин “циклогетероалкил” также включает полициклические углеводородные кольцевые системы, по меньшей мере, с одним гетероатомом, имеющим один радикал и от 5 до 15 атомов углерода.

[0040] “Циклогетероалкенил”, сам по себе или как часть другого заместителя, относится к циклоалкенильной группе, как определено в настоящем документе, в которой один или нескольких атомов углерода (и необязательно любые ассоциированные атомы водорода), каждый, независимо от друг друга, заменены одинаковыми или разными гетероатомами или гетероатомными группами, как определено ниже в отношении термина “гетероалкенил”. Согласно некоторым вариантам осуществления циклогетероалкенильная группа содержит от 3 до 15 атомов углерода (C_3 - C_{15} циклогетероалкенил). Согласно другим вариантам осуществления циклогетероалкильная группа содержит от 3 до 10 атомов углерода (C_3 - C_{10} циклогетероалкенил). Согласно другим дополнительным вариантам осуществления циклогетероалкильная группа содержит от 3 до 8 атомов углерода (C_3 - C_8 циклогетероалкенил). Термин “циклогетероалкенил” также включает полициклические углеводородные кольцевые системы, по меньшей мере, с одним гетероатомом и одной алкенильной группой, имеющей один радикал и от 5 до 15 атомов углерода.

[0041] «Соединения» относятся к соединениям, охватываемым структурными формулами, раскрытыми в настоящем документе, и включают любые конкретные соединения в пределах данных формул, структура которых раскрыта в настоящем документе. Соединения можно идентифицировать по их химической структуре и/или химическому названию. Описанные в настоящем документе соединения могут содержать

один или несколько хиральных центров и/или двойных связей и, следовательно, могут существовать в виде стереоизомеров, например изомеров с двойной связью (т.е. геометрических изомеров), энантиомеров или диастереомеров. Соответственно, химические структуры, изображенные в настоящем документе, включают стереоизомерно чистую форму, изображенную в структуре (например, геометрически чистую, энантиомерно чистую или диастереомерно чистую). Химические структуры, изображенные в настоящем документе, также включают энантиомерные и стереоизомерные производные изображенного соединения. Энантиомерные и стереоизомерные смеси можно разделить на составляющие их энантиомеры или стереоизомеры, применяя методы разделения или методы хирального синтеза, хорошо известные специалисту в данной области техники. Соединения могут также существовать в нескольких таутомерных формах, включая енольную форму, кето-форму и их смеси. Соответственно, химические структуры, изображенные в настоящем документе, охватывают все возможные таутомерные формы проиллюстрированных соединений. Описанные соединения также включают меченые изотопами соединения, в которых один или несколько атомов имеют атомную массу, отличную от атомной массы, обычно встречающейся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в раскрытые в настоящем документе соединения, включают, но ими не ограничиваясь, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O и т.д. Соединения могут существовать в несольватированных формах, а также в сольватированных формах, включая гидратированные формы. В общем случае, соединения могут быть гидратированными или сольватированными. Некоторые соединения могут существовать в нескольких кристаллических или аморфных формах. Обычно все физические формы эквивалентны для предполагаемого в настоящем документе применения и включены в объем настоящего изобретения. Кроме того, следует учесть, что в случае, когда иллюстрируются частичные структуры соединений, волнистые линии указывают точку присоединения частичной структуры к остальной части молекулы.

[0042] “Галоген”, сам по себе или как часть другого заместителя, относится к радикалу F, Cl, Br или -I.

[0043] “Гетероалкил”, сам по себе или как часть другого заместителя, относится к алкильной группе, в которой один или несколько атомов углерода (и необязательно любые социированные атомы водорода), каждый, независимо друг от друга, заменен на одинаковые или разные гетероатомы или гетероатомные группы. Типичные гетероатомы или гетероатомные группы, которые могут заменять атомы углерода, включают, но ими не

ограничиваясь, -O-, -S-, -N-, -Si-, -NH-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)NH-, -S(O)₂NH- и т.п. и их сочетания. Гетероатомы или гетероатомные группы могут размещаться в любом внутреннем положении алкильной группы. Типичные гетероатомные группы, которые могут быть включены в эти группы, включают, но ими не ограничиваясь, -O-, -S-, -O-O-, -S-S-, -O-S-, -NR⁵⁰¹R⁵⁰², =N-N=, -N=N-, -N=N-NR⁵⁰³R⁵⁰⁴, -PR⁵⁰⁵-, -P(O)₂-, -POR⁵⁰⁶-, -O-P(O)₂-, -SO-, -SO₂-, -SnR⁵⁰⁷R⁵⁰⁸ и т.п., где R⁵⁰¹, R⁵⁰², R⁵⁰³, R⁵⁰⁴, R⁵⁰⁵, R⁵⁰⁶, R⁵⁰⁷ и R⁵⁰⁸ независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилалкенил или гетероарилалкинил и их замещенные аналоги.

[0044] “Гетероалкенил” относится к алкенильной группе, в которой один или несколько атомов углерода (и необязательно любые ассоциированные атомы водорода) независимо друг от друга заменены одинаковыми или разными гетероатомами или гетероатомными группами. Типичные гетероатомы или гетероатомные группы, которые могут заменять атомы углерода, включают, но ими не ограничиваясь, -O-, -S-, -N-, -Si-, -NH-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)NH-, -S(O)₂NH- и т.п. и их сочетания. Гетероатомы или гетероатомные группы могут быть помещены в любое внутреннее положение алкенильной группы. Типичные гетероатомные группы, которые могут быть включены в эти группы, включают, но ими не ограничиваясь, -O-, -S-, -O-O-, -S-S-, -O-S-, -NR⁵⁰⁹R⁵¹⁰, =N-N=, -N=N-, -N=N-NR⁵¹¹R⁵¹², -PR⁵¹⁴-, -P(O)₂-, -POR⁵¹⁴-, -O-P(O)₂-, -SO-, -SO₂-, -SnR⁵¹⁵R⁵¹⁶ и т.п., где R⁵⁰⁹, R⁵¹⁰, R⁵¹¹, R⁵¹², R⁵¹³, R⁵¹⁴, R⁵¹⁵ и R⁵¹⁶ независимо представляют собой водород, алкил, арил, замещенный арил, гетероалкил, гетероарил или замещенный гетероарил.

[0045] “Гетероалкинил”, сам по себе или как часть другого заместителя, относится к алкинильной группе, в которой один или несколько атомов углерода (и необязательно любые ассоциированные атомы водорода), каждый, независимо друг от друга, заменен на одинаковые или разные гетероатомы или гетероатомные группы. Типичные гетероатомы или гетероатомные группы, которые могут заменять атомы углерода, включают, но ими не ограничиваясь, -O-, -S-, -N-, -Si-, -NH-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)NH-, -S(O)₂NH- и т.п. и их сочетания. Гетероатомы или гетероатомные группы могут быть помещены в любое внутреннее положение алкинильной группы. Типичные гетероатомные группы, которые могут быть включены в эти группы, включают, но ими не ограничиваясь, -O-, -S-, -O-O-, -S-S-, -O-S-, -NR⁵¹⁷R⁵¹⁸,

=N=N-, -N=N-, -N=N-NR⁵¹⁹R⁵²⁰, -PR⁵²¹-, -P(O)₂-, -POR⁵²²-, -O-P(O)₂-, -SO-, -SO₂-, -SnR⁵²³R⁵²⁴ и т.п., где R⁵¹⁷, R⁵¹⁸, R⁵¹⁹, R⁵²⁰, R⁵²¹, R⁵²², R⁵²³ и R⁵²⁴ независимо представляют собой водород, алкил, арил, замещенный арил, гетероалкил, гетероарил или замещенный гетероарил.

[0046] “Гетероарил”, сам по себе или как часть другого заместителя, относится к одновалентному гетероароматическому радикалу, полученному путем удаления одного атома водорода от одного атома исходной гетероароматической кольцевой системы, как определено в настоящем документе. Типичные гетероарильные группы включают, но ими не ограничиваются, группы, производные акридина, β-карболина, хромана, хромена, циннолина, фурана, имидазола, индазола, индола, индолина, индолизина, изобензофурана, изохромена, изоиндола, изоиндолина, изохинолина, изотиазола, изоксазола, нафтиридина, оксадиазола, оксазола, перимидина, фенантридина, фенантролина, феназина, фталазина, птеридина, пурина, пирана, пиразина, пиразола, пиридазина, пиридина, пиримидина, пиррола, пирролизина, хиназолина, хинолина, хинолизина, хиноксалина, тетразола, тиадиазола, тиазола, тиофена, триазола, ксантена и т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарильная группа содержит от 5 до 20 кольцевых атомов (5-20-членный гетероарил). Согласно другим вариантам осуществления гетероарильная группа содержит от 5 до 10 кольцевых атомов (5-10-членный гетероарил). Примеры гетероарильных групп включают группы, производные фурана, тиофена, пиррола, бензотиофена, бензофурана, бензимидазола, индола, пиридина, пиразола, хинолина, имидазола, оксазола, изоксазола и пиразина.

[0047] “Гетероарилалкил”, сам по себе или как часть другого заместителя, относится к ациклической алкильной группе, в которой один из атомов водорода, связанных с атомом углерода, обычно с концевым или *sp*³ атомом углерода, заменен гетероарильной группой. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарилалкильная группа представляет собой 6-21-членный гетероарилалкил, например, алкильный фрагмент гетероарилалкила представляет собой (C₁-C₆) алкил, а гетероарильная группа представляет собой 5-15-членный гетероарил. Согласно другим вариантам осуществления гетероарилалкил представляет собой 6-13-членный гетероарилалкил, например, гетероалкильный фрагмент представляет собой (C₁-C₃) алкил, а гетероарильный фрагмент представляет собой 5-10-членный гетероарил.

[0048] “Гетероарилалкенил”, сам по себе или как часть другого заместителя, относится к ациклической алкенильной группе, в которой один из атомов водорода, связанных с атомом углерода, заменен гетероарильной группой. Согласно некоторым

вариантам осуществления гетероарилалкенильная группа представляет собой 5-21-членный гетероарилалкенил, например, алкенильный фрагмент гетероарилалкенила представляет собой (C₂-C₆) алкенил, а гетероарильный фрагмент представляет собой 3-15-членный гетероарил. Согласно другим вариантам осуществления гетероарилалкенил представляет собой 6-13-членный гетероарилалкенил, например, алкенильный фрагмент представляет собой (C₃) алкенил, а гетероарильный фрагмент представляет собой 3-10-членный гетероарил.

[0049] “Гетероарилалкинил”, сам по себе или как часть другого заместителя, относится к ациклической алкинильной группе, в которой один из атомов водорода, связанный с атомом углерода, заменен гетероарильной группой. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарилалкинильная группа представляет собой 5-21-членный гетероарилалкинил, например, алкинильный фрагмент гетероарилалкинила представляет собой (C₂-C₆) алкинил, а гетероарильный фрагмент представляет собой 3-15-членный гетероарил. Согласно другим вариантам осуществления гетероарилалкинил представляет собой 6-13-членный гетероарилалкинил, например, алкинильный фрагмент представляет собой (C₃) алкинил, а гетероарильный фрагмент представляет собой 3-10-членный гетероарил.

[0050] Используемый в настоящем документе термин “гетероцикл” относится к насыщенному, ненасыщенному, неароматическому или ароматическому кольцу, содержащему один или несколько гетероатомов. Примеры гетероатомов включают атомы N, O, Si, P, B и S. Гетероциклы включают 3-10-членные моноциклические кольца и 6-12-членные бициклические кольца. Каждое кольцо бициклического гетероцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероцикл содержит, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из кислорода, азота, серы или любого их сочетания. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероцикл содержит, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из кислорода, азота или любого их сочетания. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероцикл содержит, по меньшей мере, один гетероатом, выбранный из кислорода, серы или любого их сочетания. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероцикл содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, серы или любой их комбинации. Гетероцикл может быть присоединен к остальной части молекулы через любой атом гетероцикла, если позволяет валентность, например, атом углерода или азота гетероцикла. Согласно некоторым вариантам осуществления, гетероцикл представляет собой гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления

гетероцикл представляет собой гетероциклоалкил. Примеры гетероциклов включают пирролидинил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, пиперидинил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил, тиофенил, оксазолил, тиазолил, морфолинил, индазолил, индолил и хинолинил. Бициклические гетероциклы могут представлять собой конденсированные, мостиковые или спирокольцевые системы. Согласно приведенному в качестве примера варианту осуществления гетероцикл, например, пиридил, может быть конденсирован с насыщенным или ненасыщенным кольцом, например, циклогексаном, циклопентаном или циклогексенном. Гетероцикл может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, например заместителями, описанными в настоящем документе.

[0051] Термин “гидраты” относятся к включению воды в кристаллическую решетку соединения, описанного в настоящем документе, в стехиометрических пропорциях, что приводит к образованию аддукта. Гидратированные формы соединений, представленных в настоящем документе, также считаются раскрытыми в настоящем документе. Способы получения гидратов включают, но ими не ограничиваются, хранение в атмосфере, содержащей водяной пар, дозированные формы, включающие воду, или обычные стадии фармацевтической обработки, такие как, например, кристаллизация (т.е. из воды или смеси водных растворителей), лиофилизация, влажная грануляция, покрытие водорастворимой пленкой или распылительная сушка. Гидраты также могут образовываться при определенных обстоятельствах из кристаллических сольватов под воздействием водяного пара или при суспендировании безводного материала в воде. Гидраты также могут кристаллизоваться в более чем одной форме, что приводит к гидратному полиморфизму. См., например, (Guillory, K., Chapter 5, pp. 202205 in *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, (Brittain, H. ed.), Marcel Dekker, Inc., New York, NY, 1999). Вышеуказанные способы получения гидратов находятся в пределах компетенции специалистов в данной области, являются полностью стандартными и не требуют каких-либо экспериментов, выходящих за рамки типичных экспериментов в данной области техники. Гидраты могут характеризоваться и/или анализироваться методами, хорошо известными специалистам в данной области техники, например, такими как монокристаллическая рентгеновская дифрактометрия, рентгеновская порошковая дифрактометрия, поляризационная оптическая микроскопия, высокотемпературная микроскопия, термогравиметрия, дифференциальный термический анализ, дифференциальная сканирующая калориметрия, ИК-спектроскопия, рамановская спектроскопия и ЯМР-спектроскопия. (Brittain, H., Chapter 6, pp. 205-208 in *Polymorphism*

in Pharmaceutical Solids, (Brittain, H. ed.), Marcel Dekker, Inc. New York, 1999). Кроме того, многие коммерческие компании регулярно предлагают услуги, включающие получение и/или определение характеристик гидратов, такие как, например, HOLODIAG, Pharmaparc II, Voie de l'Innovation, 27 100 Val de Reuil, France (<http://www.holodiag.com>).

[0052] “Исходная ароматическая кольцевая система” относится к ненасыщенной циклической или полициклической кольцевой системе, имеющей сопряженную систему π -электронов. В определение “исходная ароматическая кольцевая система” конкретно включены конденсированные кольцевые системы, в которых одно или несколько колец являются ароматическими, а одно или несколько колец являются насыщенными или ненасыщенными, например, такие как флуорен, индан, инден, фенален и т.д. Типичные исходные ароматические кольцевые системы включают, но ими не ограничиваются, ацеантрилен, аценафтилен, ацефенантрилен, антрацен, азулен, бензол, хризен, коронен, флуорантен, флуорен, гексацен, гексафен, гексален, как индацен, индацен, индан, инден, нафталин, октацен, октафен, октален, овален, пента-2,4-диен, пентацен, пентален, пентафен, перилен, фенален, фенантрен, пицен, пляден, пирен, пирантрен, рубицен, трифенилен, тринафталин и тому подобное. Насыщенная кольцевая система может включать один или несколько гетероатомов.

[0053] “Исходная гетероароматическая кольцевая система” относится к исходной ароматической кольцевой системе, в которой каждый из одного или нескольких атомов углерода (и необязательно любые ассоциированные атомы водорода) независимо заменен на один и тот же или другой гетероатом. Типичные гетероатомы, заменяющие атомы углерода, включают, но ими не ограничиваются, N, P, O, S, Si и т.д. В определение “исходная гетероароматическая кольцевая система” конкретно включены конденсированные кольцевые системы, в которых одно или несколько колец являются ароматическими, и одно или несколько колец являются насыщенными или ненасыщенными, такие как, например, бензодиоксан, бензофуран, хроман, хромен, индол, индолин, ксантен и т.д. Типичные исходные гетероароматические кольцевые системы включают, но ими не ограничиваются, арсиндол, карбазол, β -карболин, хроман, хромен, циннолин, фуран, имидазол, индазол, индол, индолин, индолизин, изобензофуран, изохромен, изоиндол, изоиндолин, изохинолин, изотиазол, изоксазол, нафтиридин, оксадиазол, оксазол, перимидин, фенантридин, фенантролин, феназин, фталазин, птеридин, пурин, пиран, пиразин, пиразол, пиридазин, пиридин, пиримидин, пиррол, пирролизин, хиназолин, хинолин, хинолизин, хиноксалин, тетразол, тиadiaзол, тиазол,

тиофен, триазол, ксантен и тому подобное. Насыщенная кольцевая система может включать один или несколько гетероатомов.

[0054] “Фармацевтически приемлемая соль” относится к соли соединения, которая обладает желаемой фармакологической активностью исходного соединения. Такие соли включают: (1) соли присоединения кислоты, образованные неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п.; или образованы органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenзоил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-хлорбензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота, камфорсульфоновая кислота, 4-метилбицикло[2,2,2]окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, третичная бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота и тому подобное; или (2) соли присоединения оснований, образующиеся в случае, когда протон кислоты, присутствующий в исходном соединении, заменяется ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; или координируется с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, N-метилглюкамин и тому подобное.

[0055] “Предотвращение” или “предупреждение” относится к снижению риска приобретения заболевания или расстройства (т.е. предотвращению развития, по меньшей мере, одного из клинических симптомов заболевания у пациента, который может подвергнуться воздействию или предрасположен к заболеванию, но еще не испытывает или у которого не проявляются симптомы заболевания). Применение терапевтического средства для предотвращения или предупреждения заболевания или расстройства известно как “профилактика”. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, представленные в настоящем документе, обеспечивают превосходную профилактику вследствие меньших долгосрочных побочных эффектов в течение длительных периодов времени.

[0056] “Защитная группа” относится к группе атомов, которая при присоединении к реакционноспособной функциональной группе в молекуле маскирует, снижает или предотвращает реакционную способность функциональной группы во время химического синтеза. Примеры защитных групп можно найти в Green *et al.*, “Protective Groups in Organic Chemistry”, (Wiley, 2nd ed. 1991), а также в Harrison *et al.*, “Compendium of Synthetic Organic Methods”, Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996). Типичные аминозащитные группы включают, но ими не ограничиваются, формил, ацетил, трифторацетил, бензил, бензилоксикарбонил (“CBZ”), трет-бутоксикарбонил (“Boc”), триметилсилил (“TMS”), 2-триметилсилилэтансульфонил (“SES”), тритильные и замещенные тритильные группы, аллилоксикарбонил, 9-флуоренилметилоксикарбонил (“Fmoc”), нитровератрилоксикарбонил (“NVOC”) и тому подобное. Типичные гидроксизащитные группы включают, но ими не ограничиваются, группы, в которых гидроксигруппа либо ацилирована, либо алкилирована, такие как бензиловые и тритиловые эфиры, а также алкиловые эфиры, тетрагидропираниловые эфиры, триалкилсилиловые эфиры и аллиловые эфиры.

[0057] Термин “сольваты” относятся к включению растворителей в кристаллическую решетку описанного в настоящем документе соединения в стехиометрических пропорциях, что приводит к образованию аддукта. Кроме того, соединения, описанные в настоящем документе, могут существовать в несольватированных, а также сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. Сольватные формы соединений, представленных в настоящем документе, также рассматриваются в настоящем документе как раскрытые. Способы получения сольватов включают, но ими не ограничиваются, хранение в атмосфере, содержащей растворитель, лекарственные формы, которые включают растворитель, или стандартные стадии фармацевтической обработки, такие как, например, кристаллизация (т.е. из растворителя или смеси растворителей) методом диффузии паров и т.д. Сольваты также могут образовываться при определенных условиях из других кристаллических сольватов или гидратов при воздействии растворителя или при суспендировании материала в растворителе. Сольваты могут кристаллизоваться более чем в одной форме, что обеспечивает полиморфизм сольватов. См., например, (Guillory, K., Chapter 5, pp. 205-208 in *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, (Brittain, H. ed.), Marcel Dekker, Inc., New York, NY, 1999). Вышеуказанные способы получения сольватов находятся в пределах компетенции специалистов в данной области, являются полностью стандартными и не требуют каких-либо экспериментов,

выходящих за рамки типичных экспериментов в данной области техники. Сольваты могут характеризоваться и/или анализироваться методами, хорошо известными специалистам в данной области, такими как, например, методом монокристалльной рентгеновской дифрактометрии, порошковой рентгеновской дифрактометрии, поляризационной оптической микроскопии, высокотемпературной микроскопии, термогравиметрии, дифференциального термического анализа, дифференциальной сканирующей калориметрии, ИК-спектроскопии, рамановской спектроскопии и ЯМР-спектроскопии. (Brittain, H., Chapter 6, pp. 205208 in *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, (Brittain, H. ed.), Marcel Dekker, Inc. New York, 1999). Кроме того, многие коммерческие компании регулярно предлагают услуги, включающие получение и/или определение характеристик сольватов, например, такие как HOLODIAG, Pharmaparc II, Voie de l'Innovation, 27 100 Val de Reuil, France (<http://www.holodiag.com>).

[0058] Термин “замещенный”, в случае его применения для модификации определенной группы или радикала, означает, что один или несколько атомов водорода указанной группы или радикала, независимо друг от друга, заменены одним и тем же или разными заместителями. Группы заместителей, применяемые для замещения насыщенных атомов углерода в указанной группе или радикале, включают R^a , галоген, $-O^{\cdot}$, $=O$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^{\cdot}$, $=S$, $-NR^cR^c$, $=NR^b$, $=N-OR^b$, тригалогенметил, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-N-OR^b$, $-N-NR^cR^c$, $-NR^bS(O)_2R^b$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^bR^b$, $-S(O)_2O^{\cdot}$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O^{\cdot}$, $-OS(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2NR^cNR^c$, $-P(O)(O^{\cdot})_2$, $-P(O)(OR^b)(O^{\cdot})$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(O)NR^b-OR^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)O^{\cdot}$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)O^{\cdot}$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NCN)NR^cR^c$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)O^{\cdot}$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(NCN)OR^b$, $-NR^bS(O)_2NR^cR^c$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(S)NR^cR^c$, $-NR^bC(S)NR^bC(O)R^a$, $-NR^bS(O)_2OR^b$, $-NR^bS(O)_2R^b$, $-NR^bC(NCN)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ и $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, где каждый R^a независимо представляет собой арил, замещенный арил, арилалкенил, замещенный арилалкенил, арилалкинил, замещенный арилалкинил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, циклогетероалкенил, замещенный циклогетероалкенил, гетероалкил, замещенный гетероалкил, гетероалкенил, замещенный гетероалкенил, гетероалкинил, замещенный гетероалкинил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, гетероарилалкенил, замещенный гетероарилалкенил, гетероарилалкинил, замещенный гетероарилалкинил, каждый R^b независимо представляет собой водород,

алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, циклогетероалкенил, замещенный циклогетероалкенил, гетероалкил, замещенный гетероалкил, гетероалкенил, замещенный гетероалкенил, гетероалкинил, замещенный гетероалкинил, арилалкил, замещенный арилалкил, арилалкенил, замещенный арилалкенил, арилалкинил, замещенный арилалкинил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, гетероарилалкенил, замещенный гетероарилалкенил, гетероарилалкинил или замещенный гетероарилалкинил; и каждый R^c независимо представляет собой R^b или, альтернативно, два R^c 's, объединенные вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 4, 5, 6 или 7-членный циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, циклогетероалкенил, замещенный циклогетероалкенил или циклогетероалкил или циклогетероалкенил, конденсированный с арильная группа, которая необязательно может включать от 1 до 4 одинаковых или разных дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S. В качестве конкретных примеров подразумевается, что NR^cR^c включает $-NH_2$, NH-алкил, N-алкенил, N-пирролидинил и N-морфолинил. Согласно другим вариантам осуществления группы заместителей, применяемые для замещения насыщенных атомов углерода в указанной группе или радикале, включают R^a , галоген, $-OR^b$, $-NR^cR^c$, тригалогенметил, $=N-OR^b$, $-CN$, $-NR^bS(O)_2R^b$, $-C(O)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(O)OR^b$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OC(O)NR^cR^c$ и $-NR^bC(O)OR^b$, где R^a , R^b и R^c имеют определенные выше значения.

[0059] Группы заместителей, применяемые для замещения ненасыщенных атомов углерода в указанной группе или радикале, включают $-R^a$, галоген, $-O^-$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S^-$, $-NR^cR^c$, тригалогенметил, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-N_3$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2O^-$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OR^b)(O^-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)O^-$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)O^-$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)O^-$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bS(O)_2OR^a$, $-NR^bS(O)_2R^a$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ и $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, где R^a , R^b и R^c имеют определенные выше значения. Согласно другим вариантам осуществления группы заместителей, применяемые для замещения ненасыщенных атомов углерода в указанной группе или радикале, включают $-R^a$, галоген, $-OR^b$, $-SR^b$, $-NR^cR^c$,

тригалогенметил, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{NR}^c$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ и $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, где R^a , R^b и R^c определены выше.

[0060] Группы заместителей, применяемые для замещения атомов азота в гетероалкильных и циклогетероалкильных группах, включают $-\text{R}^a$, $-\text{O}^-$, $-\text{OR}^b$, $-\text{SR}^b$, $-\text{S}^-$, $-\text{NR}^c\text{R}^c$, тригалогенметил, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{O}^-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^b$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{O}^-$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OR}^b$, $-\text{P}(\text{O})(\text{O}^-)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^b)(\text{O}^-)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^b)(\text{OR}^b)$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{NR}^b)\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{NR}^b)\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^b$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^b$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{S})\text{R}^b$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{S})\text{OR}^b$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{NR}^b)\text{R}^b$ и $-\text{NR}^b\text{C}(\text{NR}^b)\text{NR}^c\text{R}^c$, где R^a , R^b и R^c имеют значения, определенные ранее в первом варианте осуществления “замещенных” выше. Согласно некоторым вариантам осуществления группы заместителей, применяемые для замещения атомов азота в гетероалкильных, гетероалкенильных, циклогетероалкильных и циклогетероалкенильных группах, включают R^a , $-\text{OR}^b$, $-\text{NR}^c\text{R}^c$, тригалогенметил, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^b$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OR}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{NR}^b)\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{NR}^c$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ и $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, где R^a , R^b и R^c имеют значения, определенные ранее в первом варианте осуществления “замещенных” выше.

[0061] Согласно некоторым вариантам осуществления группы заместителей, применяемые для замещения насыщенных атомов углерода в указанной группе или радикале, включают R^a , галоген, $-\text{OR}^b$, $-\text{NR}^c\text{R}^c$, тригалогенметил, $=\text{N}-\text{OR}^b$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^b\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{NR}^c$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$ и $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, группы заместителей, применяемые для замещения ненасыщенных атомов углерода в указанной группе или радикале, включают $-\text{R}^a$, галоген, $-\text{OR}^b$, $-\text{SR}^b$, $-\text{NR}^c\text{R}^c$, тригалогенметил, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{NR}^c$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ и $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, и группы заместителей, применяемые для замещения атомов азота в гетероалкильных, гетероалкенильных, циклогетероалкильных или циклогетероалкенильных группах, включают R^a , $-\text{OR}^b$, $-\text{NR}^c\text{R}^c$, тригалогенметил, $-\text{CN}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^b$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OR}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{NR}^b)\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{NR}^c$, $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ и $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, где каждый R^a независимо представляет собой арил, арилалкенил, арилалкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклогетероалкил, циклогетероалкенил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилалкенил или гетероарилалкинил;

R^b независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклогетероалкил, циклогетероалкенил, гетероалкил, гетероалкенил, замещенный гетероалкинил, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, гетероарилалкил, гетероарилалкенил или гетероарилалкинил, и каждый R^c независимо представляет собой R^b или, альтернативно, два объединенных R^b . вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 4, 5, 6 или 7-членное циклогетероалкильное или циклогетероалкенильное кольцо.

[0062] Согласно некоторым вариантам осуществления, заместители, применяемые для замещения определенной группы, могут быть дополнительно замещены, обычно, одной или несколькими одинаковыми или разными группами, выбранными из различных указанных выше групп.

[0063] “Субъект”, “индивидуум” или “пациент” применяются в настоящем документе взаимозаменяемо и относятся к позвоночному животному, предпочтительно млекопитающему. Млекопитающие включают, но ими не ограничиваются, мышей, грызунов, обезьян, людей, сельскохозяйственных животных, животных для участия в спортивных состязаниях и домашних животных.

[0064] Согласно некоторым вариантам осуществления “лечить” или “лечение” любого заболевания или расстройства относится к облегчению заболевания или расстройства (т.е. остановке или уменьшению развития заболевания или, по меньшей мере, одного из его клинических симптомов). Лечение также может рассматриваться как включающее превентивное или профилактическое введение для облегчения, остановки или предотвращения развития заболевания или, по меньшей мере, одного из клинических симптомов. Еще одним признаком проводимого лечения является меньший риск возникновения долгосрочных побочных эффектов в течение нескольких лет. Согласно другим вариантам осуществления “лечить” или “лечение” относится к улучшению, по меньшей мере, одного физического параметра, который может не быть очевидным для пациента. В других вариантах осуществления “лечить” или “лечение” относится к подавлению заболевания или расстройства либо физически (например, стабилизация очевидного симптома), либо физиологически (например, стабилизация физического параметра), либо того и другого. В других вариантах осуществления “лечить” или “лечение” относится к сдерживанию начала заболевания или расстройства.

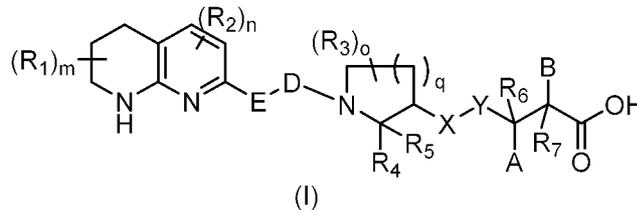
[0065] “Терапевтически эффективное количество” означает количество соединения, которое при введении пациенту для лечения заболевания является достаточным для лечения заболевания. “Терапевтически эффективное количество” будет

изменяться в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, а также возраста, массы пациента, адсорбции, распределения, метаболизма и выведения и т.д. у пациента, подвергаемого лечению.

[0066] “Носитель” относится к разбавителю, вспомогательному веществу или носителю, посредством которого соединение вводят субъекту. Согласно некоторым вариантам осуществления носитель является фармацевтически приемлемым.

Соединения

[0067] В настоящем документе предусмотрены соединения формулы (I):



или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, где:

каждый R_1 независимо представляет собой водород, алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, арилалкенил, замещенный арилалкенил, арилалкинил, замещенный арилалкинил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, циклогетероалкенил или замещенный циклогетероалкенил, гетероалкил, замещенный гетероалкил, гетероалкенил, замещенный гетероалкенил, гетероалкинил, замещенный гетероалкинил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, гетероарилалкенил, замещенный гетероарилалкенил, гетероарилалкинил, замещенный гетероарилалкинил, галоген, $-C(O)NR_8R_9$, $-C(O)OR_{10}$, $-NR_{11}C(O)OR_{12}$, $-NR_{13}C(O)OR_{14}$, $-OC(O)OR_{15}$, $-CN$, $-CF_3$, $-NR_{16}SO_2R_{17}$ или $-OR_{18}$; m равно 0, 1, 2 или 3; каждый R_2 независимо представляет собой водород, алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, арилалкенил, замещенный арилалкенил, арилалкинил, замещенный арилалкинил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, циклогетероалкенил, замещенный циклогетероалкенил, гетероалкил, замещенный гетероалкил, гетероалкенил, замещенный гетероалкенил, гетероалкинил, замещенный гетероалкинил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, гетероарилалкенил, замещенный гетероарилалкенил, гетероарилалкинил, замещенный гетероарилалкинил

гетероарилалкенил, гетероарилалкинил, замещенный гетероарилалкинил, галоген, $-C(O)NR_{19}R_{20}$, $-C(O)OR_{21}$, $-NR_{22}C(O)OR_{23}$, $-NR_{24}C(O)OR_{25}$, $-OC(O)OR_{26}$, $-CN$, $-CF_3$, $-NR_{27}SO_2R_{28}$ или $-OR_{29}$; n равно 0, 1 или 2; каждый R_3 независимо представляет собой водород, алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, арилалкенил, замещенный арилалкенил, арилалкинил, замещенный арилалкинил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, циклогетероалкенил, замещенный циклогетероалкенил, гетероалкил, замещенный гетероалкил, гетероалкенил, замещенный гетероалкенил, гетероалкинил, замещенный гетероалкинил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, гетероарилалкенил, замещенный гетероарилалкенил, гетероарилалкинил, замещенный гетероарилалкинил, галоген, $-C(O)NR_{30}R_{31}$, $-C(O)OR_{32}$, $-NR_{33}C(O)OR_{34}$, $-NR_{35}C(O)OR_{36}$, $-OC(O)OR_{37}$, $-CN$, $-CF_3$, $-NR_{38}SO_2R_{39}$ или $-OR_{40}$; q равно 0, 1, 2 или 3; o равно 0, 1 или 2, когда q равно 0; o равно 0, 1, 2 или 3, когда q равно 1; o равно 0, 1, 2, 3 или 4, когда q равно 2; o равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5, когда q равно 3; R_4 представляет собой водород, алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, арилалкенил, замещенный арилалкенил, арилалкинил, замещенный арилалкинил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, циклогетероалкенил, замещенный циклогетероалкенил, гетероалкил, замещенный гетероалкил, гетероалкенил, замещенный гетероалкенил, гетероалкинил, замещенный гетероалкинил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, гетероарилалкенил, замещенный гетероарилалкенил, гетероарилалкинил, замещенный гетероарилалкинил, гетероарилалкинил, замещенный гетероарилалкинил, $-F$, $-C(O)NR_{41}R_{42}$, $-C(O)R_{43}$, $-C(O)OR_{44}$, $-CN$, $-CF_3$ или R_4 и R_5 вместе с атомом, с которым они связаны, образуют циклоалкильное кольцо C_4-C_8 ;

E представляет собой $-CH_2-$ или $-CH_2Z-$; Z представляет собой $-NR_{46}-$, $-S-$, $-SO_2-$ или $-O-$; D представляет собой $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH=CHCH_2-$, $-C(O)-$, $-C\equiv CCH_2-$, фенил, циклогексил или циклопентил, когда E представляет собой $-CH_2-$; D представляет собой $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-C(O)-$, фенил, циклогексил или циклопентил, когда Z представляет собой NR_{45} или $-O-$; D представляет собой $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, фенил, циклогексил или циклопентил, когда Z представляет собой $-SO_2-$ или $-S-$; $X-Y$ представляет собой $-C(O)NR_{46}-$, $-NR_{47}C(O)-$, $-C(O)O-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-NR_{48}CH_2-$, $-CH_2NR_{49}-$, $-O-C$

замещенный гетероалкил, гетероалкенил, замещенный гетероалкенил, гетероалкинил, замещенный гетероалкинил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, гетероарилалкенил, замещенный гетероарилалкенил, гетероарилалкинил, замещенный гетероарилалкинил, $-C(O)R_{58}$, $-C(O)OR_{59}$, $-C(O)NR_{60}R_{61}$, или $-SO_2R_{62}$;

R_{55} - R_{57} представляют собой алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, арилалкенил, замещенный арилалкенил, арилалкинил, замещенный арилалкинил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, циклогетероалкенил, замещенный циклогетероалкенил, гетероалкил, замещенный гетероалкил, гетероалкенил, замещенный гетероалкенил, гетероалкинил, замещенный гетероалкинил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, гетероарилалкенил, замещенный гетероарилалкенил, гетероарилалкинил или замещенный гетероарилалкинил; R_5 представляет собой водород или $-F$; R_6 представляет собой водород, $-F$ или $-OR_{63}$; и R_7 представляет собой водород, $-F$ или $-OR_{64}$; при условии, что R_5 представляет собой водород, когда R_4 представляет собой $-C(O)NR_{41}R_{42}$, $-C(O)R_{43}$, $-C(O)OR_{44}$ или $-CN$; при условии, что A не представляет собой водород, галоген или $-OR_{52}$, когда B представляет собой водород или галоген; при условии, что B не представляет собой водород или галоген, когда A представляет собой водород, галоген или $-OR_{52}$; при условии, что R_7 представляет собой водород, когда B представляет собой галоген, $-NR_{53}R_{54}$, $-O-R_{55}$, $-S-R_{56}$ или $-SO_2R_{57}$; при условии, что R_6 представляет собой $-OR_{63}$ только тогда, когда $X-Y$ представляют собой $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$ или циклопропил; при условии, что A не представляет собой $-OR_{52}$, когда R_6 представляет собой $-OR_{63}$; и при условии, что A не представляет собой $-Cl$, $-Br$ или $-I$, когда R_6 представляет собой $-F$.

[0068] Согласно некоторым вариантам осуществления в соединениях формулы (I) каждый R_1 независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклогетероалкил, циклогетероалкенил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилалкенил, гетероарилалкинил, галоген, $-C(O)NR_8R_9$, $-C(O)OR_{10}$, $-NR_{11}C(O)OR_{12}$, $-NR_{13}C(O)OR_{14}$, $-OC(O)OR_{15}$, $-CN$, $-CF_3$, $-NR_{16}SO_2R_{17}$ или $-OR_{18}$; $m = 0, 1, 2$ или 3 ; каждый R_2 независимо представляет собой

водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклогетероалкил, циклогетероалкенил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилалкенил, гетероарилалкинил,

галоген, $-C(O)NR_{19}R_{20}$, $-C(O)OR_{21}$, $-NR_{22}C(O)OR_{23}$, $-NR_{24}C(O)OR_{25}$, $-OC(O)OR_{26}$, $-CN$, $-CF_3$, $-NR_{27}SO_2R_{28}$ или $-OR_{29}$; n равно 0, 1 или 2; каждый R_3 независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, циклогетероалкил, циклогетероалкенил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилалкенил, гетероарилалкинил, галоген, $-C(O)NR_{30}R_{31}$, $-C(O)OR_{32}$, $-NR_{33}C(O)OR_{34}$, $-NR_{35}C(O)OR_{36}$, $-OC(O)OR_{37}$, $-CN$, $-CF_3$, $-NR_{38}SO_2R_{39}$ или $-OR_{40}$; q равно 0, 1, 2 или 3; o равно 0, 1 или 2, когда q равно 0; o равно 0, 1, 2 или 3, когда q равно 1; o равно 0, 1, 2, 3 или 4, когда q равно 2; o равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5, когда q равно 3; R_4 представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, циклогетероалкил, циклогетероалкенил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилалкенил, гетероарилалкинил, галоген, $-C(O)NR_{41}R_{42}$, $-C(O)R_{43}$, $-C(O)OR_{44}$, $-CN$, $-CF_3$ или R_4 и R_5 вместе с атомом, с которым они связаны, образуют C_4 - C_8 циклоалкильное кольцо;

R_5 представляет собой водород, $-F$, $-CF_3$ или алкил; E представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2Z-$, Z представляет собой $-NR_{46}-$, $-S-$, $-SO_2-$ или $-O-$; E представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2Z$, Z представляет собой $-NR_{45}-$, $-S-$, $-SO_2-$ или $-O-$; D представляет собой $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH=CHCH_2-$, $-C(O)-$, $-C\equiv CCH_2-$, фенил, циклогексил или циклопентил, когда E представляет собой $-CH_2-$; D представляет собой $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-C(O)-$, фенил, циклогексил или циклопентил, когда Z представляет собой NR_{45} или $-O-$; D представляет собой $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, фенил, циклогексил или циклопентил, когда Z представляет собой $-SO_2-$ или $-S-$;

$X-Y$ представляет собой $-C(O)NR_{46}-$, $-NR_{47}C(O)-$, $-C(O)O-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-NR_{48}CH_2-$, $-CH_2NR_{49}-$, $-O-C$, H_2- , $-CH_2-O-$, $-SO_2NR_{50}-$, $-NR_{51}SO_2-$ или циклопропил; A представляет собой водород, $-OR_{52}$, алкил, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклогетероалкил, циклогетероалкенил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилалкенил, гетероарилалкинил или галоген; B представляет собой водород, арил, арилалкил,

арилалкенил, арилалкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклогетероалкил, циклогетероалкенил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилалкенил, гетероарилалкинил, галоген, $-NR_{53}R_{54}$, $-O-R_{55}$, $-S-R_{56}$ или $-SO_2-R_{57}$; R_8-R_{53} и $R_{58}-R_{64}$ независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклогетероалкил, циклогетероалкенил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, гетероарил, гетероарилалкил, арил, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклогетероалкил, циклогетероалкенил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилалкил, гетероарилалкенил, гетероарилалкинил, $-C(O)R_{58}$, $-C(O)OR_{59}$, $-C(O)NR_{60}R_{61}$, или $-SO_2R_{62}$; $R_{55}-R_{57}$ представляют собой алкил, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклогетероалкил, циклогетероалкенил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилалкил, гетероарилалкенил или гетероарилалкинил; R_5 представляют собой водород или фтор; R_6 представляет собой водород, фтор или $-OR_{63}$; и R_7 представляет собой водород, фтор или $-OR_{64}$.

[0069] Согласно другим дополнительным вариантам осуществления в соединениях формулы (I) каждый R_1 независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, арил, арилалкил, арилалкенил, циклоалкил, циклоалкенил, циклогетероалкил, циклогетероалкенил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилалкенил, галоген, $-C(O)NR_8R_9$, $-C(O)OR_{10}$, $-NR_{11}C(O)OR_{12}$, $-NR_{13}C(O)OR_{14}$, $-OC(O)OR_{15}$, $-CN$, $-CF_3$, $-NR_{16}SO_2R_{17}$ или $-OR_{18}$; m равен 0 или 1; каждый R_2 независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, арилалкенил, циклоалкил, циклоалкенил, циклогетероалкил, циклогетероалкенил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилалкенил, галоген, $-C(O)NR_{19}R_{20}$, $-C(O)OR_{21}$, $-NR_{22}C(O)OR_{23}$, $-NR_{24}C(O)OR_{25}$, $-OC(O)OR_{26}$, $-CN$, $-CF_3$, $-NR_{27}SO_2R_{28}$ или $-OR_{29}$; n равно 0, 1 или 2; каждый R_3 независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, арил, арилалкил, арилалкенил, циклоалкил, циклоалкенил, циклогетероалкил, циклогетероалкенил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилалкенил, галоген, $-C(O)NR_{30}R_{31}$, $-C(O)OR_{32}$, $-NR_{33}C(O)OR_{34}$, $-NR_{35}C(O)OR_{36}$, $-OC(O)OR_{37}$, $-CN$, $-CF_3$, $-NR_{38}SO_2R_{39}$ или $-OR_{40}$; q равно 0, 1, 2 или 3; o равно 0, 1 или 2, когда q равно 0; o равно 0, 1, 2 или 3, когда q равно 1; o равно 0, 1, 2, 3 или 4, когда q равно 2; o равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5, когда q равно 3; R_4 представляет собой водород, алкил, алкенил, арил, арилалкил,

арилалкенил, арилалкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклогетероалкил, циклогетероалкенил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилалкенил, галоген, $-C(O)NR_{41}R_{42}$, $-C(O)R_{43}$, $-C(O)OR_{44}$, $-CN$, $-CF_3$ или R_4 и R_5 вместе с атомом, с которым они связаны, образуют C_4 - C_8 циклоалкильное кольцо;

R_5 представляет собой водород, $-F$, $-CF_3$ или алкил; E представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2Z-$, Z представляет собой $-NR_{46}-$, $-S-$, $-SO_2-$ или $-O-$; E представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2Z$, Z представляет собой $-NR_{45}-$, $-S-$, $-SO_2-$ или $-O-$; D представляет собой $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH=CHCH_2-$, $-C(O)-$, $-C\equiv CCH_2-$, фенил, циклогексил или циклопентил, когда E представляет собой $-CH_2-$; D представляет собой $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-C(O)-$, фенил, циклогексил или циклопентил, когда Z представляет собой NR_{45} или $-O-$; D представляет собой $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, фенил, циклогексил или циклопентил, когда Z представляет собой $-SO_2-$ или $-S-$;

$X-Y$ представляет собой $-C(O)NR_{46}-$, $-NR_{47}C(O)-$, $-C(O)O-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-NR_{48}CH_2-$, $-CH_2NR_{49}-$, $-O-C$
 H_2- , $-CH_2-O-$, $-SO_2NR_{50}-$, $-NR_{51}SO_2-$ или циклопропил; A представляет собой водород, $-OR_{52}$, алкил, алкенил, арил, арилалкил, арилалкенил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкенил, циклогетероалкил, циклогетероалкенил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилалкенил или галоген; B представляет собой водород, арил, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклогетероалкил, циклогетероалкенил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилалкенил, галоген, $-NR_{53}R_{54}$, $-O-R_{55}$, $-S-R_{56}$ или $-SO_2-R_{57}$; R_8 - R_{53} и R_{58} - R_{64} независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, арил, арилалкил, арилалкенил, циклоалкил, циклоалкенил, циклогетероалкил, циклогетероалкенил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероарил, гетероарилалкил, арил, арилалкил, арилалкенил, циклоалкил, циклоалкенил, циклогетероалкил, циклогетероалкенил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероар. я, гетероарилалкил, гетероарилалкенил, гетероарилалкинил, $-C(O)R_{58}$, $-C(O)OR_{59}$, $-C(O)NR_{60}R_{61}$ или $-SO_2R_{62}$; R_{55} - R_{57} представляют собой алкил, алкенил, арил, арилалкил, арилалкенил, циклоалкил, циклоалкенил, циклогетероалкил, циклогетероалкенил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероарил, гетероарилалкил или гетероарилалкенил; R_5 представляют собой водород или фтор; R_6 представляет собой водород, фтор или $-OR_{63}$; и R_7 представляет собой водород, фтор или $-OR_{64}$.

[0070] Согласно другим дополнительным вариантам осуществления в соединениях формулы (I) каждый R_1 независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, арил, арилалкил, арилалкенил, циклоалкил, циклоалкенил, циклогетероалкил, циклогетероалкенил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилалкенил, галоген, $-C(O)NR_8R_9$, $-C(O)OR_{10}$, $-NR_{11}C(O)OR_{12}$, $-NR_{13}C(O)OR_{14}$, $-OC(O)OR_{15}$, $-CN$, $-CF_3$, $-NR_{16}SO_2R_{17}$ или $-OR_{18}$; m равно 0 или 1; каждый R_2 независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, арил, арилалкил, арилалкенил, циклоалкил, циклоалкенил, циклогетероалкил, циклогетероалкенил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилалкенил, галоген, $-C(O)NR_{19}R_{20}$, $-C(O)OR_{21}$, $-NR_{22}C(O)OR_{23}$, $-NR_{24}C(O)OR_{25}$, $-OC(O)OR_{26}$, $-CN$, $-CF_3$, $-NR_{27}SO_2R_{28}$ или $-OR_{29}$; n равно 0, 1 или 2; каждый R_3 независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, арил, арилалкил, арилалкенил, циклоалкил, циклоалкенил, циклогетероалкил, циклогетероалкенил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилалкенил, галоген, $-C(O)NR_{30}R_{31}$, $-C(O)OR_{32}$, $-NR_{33}C(O)OR_{34}$, $-NR_{35}C(O)OR_{36}$, $-OC(O)OR_{37}$, $-CN$, $-CF_3$, $-NR_{38}SO_2R_{39}$ или $-OR_{40}$; q равно 0, 1, 2 или 3; o равно 0, 1 или 2, когда q равно 0; o равно 0, 1, 2 или 3, когда q равно 1; o равно 0, 1, 2, 3 или 4, когда q равно 2; o равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5, когда q равно 3; R_4 представляет собой водород, алкил, алкенил, арил, арилалкил, арилалкенил, циклоалкил, циклоалкенил, циклогетероалкил, циклогетероалкенил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилалкенил, галоген, $-C(O)NR_{41}R_{42}$, $-C(O)R_{43}$, $-C(O)OR_{44}$, $-CN$, $-CF_3$, или R_4 и R_5 вместе с атомом, с которым они связаны, образуют циклоалкильное кольцо C_4-C_8 ;

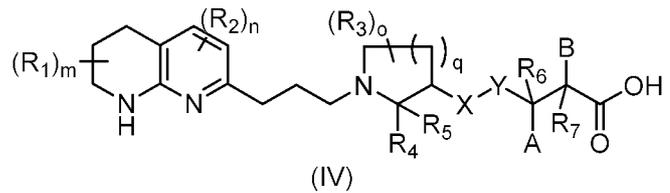
R_5 представляет собой водород, $-F$, $-CF_3$ или алкил; E представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2Z-$, Z представляет собой $-NR_{46}-$, $-S-$, $-SO_2-$ или $-O-$; E представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2Z$, Z представляет собой $-NR_{45}-$, $-S-$, $-SO_2-$ или $-O-$; D представляет собой $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH=CHCH_2-$, $-C(O)-$, $-C\equiv CCH_2-$, фенил, циклогексил или циклопентил, когда E представляет собой $-CH_2-$; D представляет собой $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-C(O)-$, фенил, циклогексил или циклопентил, когда Z представляет собой NR_{45} или $-O-$; D представляет собой $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, фенил, циклогексил или циклопентил, когда Z представляет собой $-SO_2-$ или $-S-$;

$X-Y$ представляет собой $-C(O)NR_{46}-$, $-NR_{47}C(O)-$, $-C(O)O-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-NR_{48}CH_2-$, $-CH_2NR_{49}-$, $-O-C$
 H_2- , $-CH_2-O-$, $-SO_2NR_{50}-$, $-NR_{51}SO_2-$ или циклопропил; A представляет собой

водород, $-OR_{52}$, алкил, алкенил, арил, арилалкил, арилалкенил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкенил, циклогетероалкил, циклогетероалкенил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилалкенил или галоген; В представляет собой водород, арил, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклогетероалкил, циклогетероалкенил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилалкенил, галоген, $-NR_{53}R_{54}$, $-O-R_{55}$, $-S-R_{56}$ или $-SO_2-R_{57}$; R_8-R_{53} и $R_{58}-R_{64}$ независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, арил, арилалкил, арилалкенил, циклоалкил, циклоалкенил, циклогетероалкил, циклогетероалкенил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероарил, гетероарилалкил, арил, арилалкил, арилалкенил, циклоалкил, циклоалкенил, циклогетероалкил, циклогетероалкенил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероарилалкенил, $-C(O)R_{58}$, $-C(O)OR_{59}$, $-C(O)NR_{60}R_{61}$ или $-SO_2R_{62}$; $R_{55}-R_{57}$ представляют собой алкил, алкенил, арил, арилалкил, арилалкенил, циклоалкил, циклоалкенил, циклогетероалкил, циклогетероалкенил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероарил, гетероарилалкил или гетероарилалкенил; R_5 представляют собой водород или фтор; R_6 представляет собой водород, фтор или $-OR_{63}$; и R_7 представляет собой водород, фтор или $-OR_{64}$.

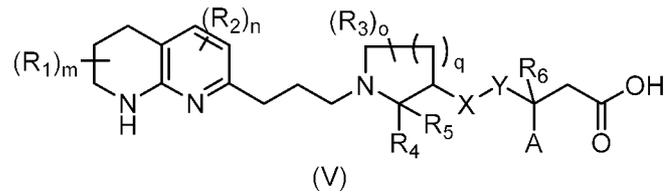
[0071] Согласно другим дополнительным вариантам осуществления в соединениях формулы (I) каждый R_1 независимо представляет собой водород, алкил, арил, арилалкил, циклоалкил, циклогетероалкил, гетероалкил, гетероарил, галоген, $-C(O)NR_8R_9$, $-C(O)OR_{10}$, $-NR_{11}C(O)OR_{12}$, $-NR_{13}C(O)OR_{14}$, $-OC(O)OR_{15}$, $-CN$, $-CF_3$, $-NR_{16}SO_2R_{17}$ или $-OR_{18}$; m равно 0 или 1; каждый R_2 независимо представляет собой водород, алкил, арил, арилалкил, циклоалкил, циклогетероалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, галоген, $-C(O)NR_{19}R_{20}$, $-C(O)OR_{21}$, $-NR_{22}C(O)OR_{23}$, $-NR_{24}C(O)OR_{25}$, $-OC(O)OR_{26}$, $-CN$, $-CF_3$, $-NR_{27}SO_2R_{28}$ или $-OR_{29}$; n равно 0, 1 или 2; каждый R_3 независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, арил, арилалкил, циклоалкил, циклогетероалкил, гетероалкил, гетероалкинил, гетероарил, гетероарилалкил, галоген, $-C(O)NR_{30}R_{31}$, $-C(O)OR_{32}$, $-NR_{33}C(O)OR_{34}$, $-NR_{35}C(O)OR_{36}$, $-OC(O)OR_{37}$, $-CN$, $-CF_3$, $-NR_{38}SO_2R_{39}$ или $-OR_{40}$; q равно 0, 1, 2 или 3; o равно 0, 1 или 2, когда q равно 0; o равно 0, 1, 2 или 3, когда q равно 1; o равно 0, 1, 2, 3 или 4, когда q равно 2; o равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5, когда q равно 3; R_4 представляет собой водород, алкил, алкенил, арил, арилалкил, циклоалкил, циклогетероалкил, циклогетероалкенил, гетероалкил, гетероарил,

[0074] Согласно другим дополнительным вариантам осуществления



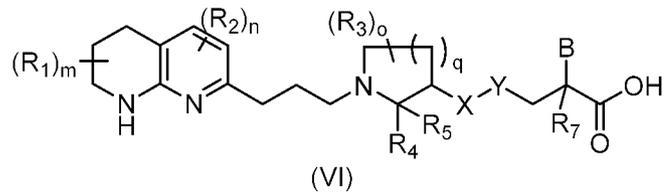
предусмотрено соединение формулы (IV):

[0075] Согласно другим дополнительным вариантам осуществления



предусмотрено соединение формулы (V):

[0076] Согласно другим дополнительным вариантам осуществления



предусмотрено соединение формулы (VI):

[0077] Согласно некоторым вариантам осуществления соединений формулы (I-VI), каждый R_1 независимо представляет собой алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, фенил, замещенный фенил, циклоалкил, гетероалкил, циклогетероалкил, -F, -C(O)NR₈R₉, -C(O)OR₁₀, -OC(O)OR₁₅, -CF₃, или -OR₁₈. Согласно другим вариантам осуществления каждый R_1 независимо представляет собой (C₁-C₄) алкил, (C₂-C₄) алкенил, фенил, замещенный фенил, (C₅-C₇) циклоалкил, (C₅-C₇) циклогетероалкил, F или -CF₃.

[0078] Согласно некоторым вариантам осуществления соединений формул (I-VI), m равно 0 или 1. Согласно другим вариантам осуществления, n равно 0 или 1.

[0079] Согласно некоторым вариантам осуществления соединений формул (I-VI), каждый R_2 независимо представляет собой алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, фенил, замещенный фенил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, гетероалкил, циклогетероалкил или циклогетероалкенил, галоген, -C(O)NR₁₉R₂₀, -C(O)OR₂₁, -NR₂₂C(O)OR₂₃, -NR₂₄C(O)OR₂₅, -OC(O)OR₂₆, -CN, -CF₃, -NR₂₇SO₂R₂₈ или -OR₂₉. Согласно другим вариантам осуществления каждый R_2 представляет собой независимо (C₁-C₄) алкил, (C₂-C₄) алкенил, фенил, замещенный фенил,

(C₅-C₇) циклоалкил, (C₅-C₇) циклогетероалкил, галоген, C(O)NR₁₉R₂₀, -C(O)OR₂₁, -NR₂₂C(O)OR₂₃, -NR₂₄C(O)OR₂₅, -OC(O)OR₂₆, -CN, -CF₃, -NR₂₇SO₂R₂₈ или -OR₂₉.

[0080] Согласно некоторым вариантам осуществления соединений формул (I-VI), каждый R₃ независимо представляет собой, алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, фенил, замещенный фенил, циклоалкил, гетероалкил, циклогетероалкил, -F, -C(O)NR₃₀R₃₁, -C(O)OR₃₂, -OC(O)OR₃₇, -CF₃, или -OR₄₀. Согласно другим вариантам осуществления, каждый R₃ независимо представляет собой (C₁-C₄) алкил, (C₂-C₄) алкенил, фенил, замещенный фенил, (C₅-C₇) циклоалкил, (C₅-C₇) циклогетероалкил, -F, или -CF₃.

[0081] Согласно некоторым вариантам осуществления соединений формул (I-VI), о равно 0 или 1. Согласно другим вариантам осуществления, о равно 0, 1, 2 или 3. Согласно некоторым вариантам осуществления, о равно 1, 2 или 3. Согласно некоторым вариантам осуществления, о равно 1 или 2.

[0082] Согласно некоторым вариантам осуществления соединений формул (I-VI), R₄ представляет собой водород, алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, -F, -C(O)NR₄₁R₄₂, -C(O)R₄₃, -C(O)OR₄₄ или -CF₃. Согласно другим вариантам осуществления соединений формул (I-VI), R₄ представляет собой водород, (C₁-C₄) алкил, (C₂-C₄) алкенил, -F или -CF₃.

[0083] Согласно некоторым вариантам осуществления формулы (I-VI), R₅ представляет собой водород или -F.

[0084] Согласно некоторым вариантам осуществления соединений формул (I-VI), R₈-R₅₃ и R₅₈-R₆₄ представляют собой независимо водород, алкил, алкенил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероарил, замещенный гетероарил, циклогетероалкил или замещенный циклогетероалкил. Согласно другим вариантам осуществления R₈-R₅₃ и R₅₈-R₆₄ представляют собой независимо водород, (C₁-C₄) алкил, арил, замещенный арил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, циклогетероалкил или замещенный циклогетероалкил.

[0085] Согласно некоторым вариантам осуществления соединений формул (I-VI) R₅₅-R₅₇ представляют собой независимо алкил, алкенил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероарил, замещенный гетероарил, циклогетероалкил или замещенный циклогетероалкил. Согласно другим вариантам осуществления R₅₅-R₅₇ представляют

собой независимо (C_1-C_4) алкил, арил, замещенный арил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, циклогетероалкил или замещенный циклогетероалкил.

[0086] Согласно некоторым вариантам осуществления соединений формул (I-VI), каждый R_1 независимо представляет собой алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, фенил, замещенный фенил, циклоалкил, гетероалкил, циклогетероалкил, $-F$, $-C(O)NR_8R_9$, $-C(O)OR_{10}$, $-OC(O)OR_{15}$, $-CF_3$, или $-OR_{18}$, m равно 0 или 1, каждый R_2 представляет собой независимо алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, фенил, замещенный фенил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, гетероалкил, циклогетероалкил, галоген, $-C(O)NR_{19}R_{20}$, $-C(O)OR_{21}$, $-NR_{22}C(O)OR_{23}$, $-NR_{24}C(O)OR_{25}$, $-OC(O)OR_{26}$, $-CN$, $-CF_3$, $-NR_{27}SO_2R_{28}$ или $-OR_{29}$, n равно 0 или 1, каждый R_3 независимо представляет собой, алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, фенил, замещенный фенил, циклоалкил, гетероалкил, циклогетероалкил, $-F$, $-C(O)NR_{30}R_{31}$, $-C(O)OR_{32}$, $-OC(O)OR_{37}$, $-CF_3$, или $-OR_{40}$, o равно 0, 1, 2 или 3, R_4 представляет собой водород, алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, $-F$, $-C(O)NR_{41}R_{42}$, $-C(O)OR_{43}$, $-C(O)OR_{44}$ или $-CF_3$ и R_8-R_{53} и $R_{58}-R_{64}$ представляют собой независимо водород, алкил, алкенил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероарил, замещенный гетероарил, циклогетероалкил или замещенный циклогетероалкил. Согласно другим вариантам осуществления, R_1 независимо представляет собой (C_1-C_4) алкил, (C_2-C_4) алкенил, фенил, замещенный фенил, (C_5-C_7) циклоалкил, (C_5-C_7) циклогетероалкил, $-F$, или $-CF_3$, m равно 0 или 1, каждый R_2 представляет собой независимо (C_1-C_4) алкил, (C_2-C_4) алкенил, фенил, замещенный фенил, (C_5-C_7) циклоалкил, (C_5-C_7) циклогетероалкил, галоген, $C(O)NR_{19}R_{20}$, $-C(O)OR_{21}$, $-NR_{22}C(O)OR_{23}$, $-NR_{24}C(O)OR_{25}$, $-OC(O)OR_{26}$, $-CN$, $-CF_3$, $-NR_{27}SO_2R_{28}$ или $-OR_{29}$, равно 0 или 1, каждый R_3 независимо представляет собой (C_1-C_4) алкил, (C_2-C_4) алкенил, фенил, замещенный фенил, (C_5-C_7) циклоалкил, (C_5-C_7) циклогетероалкил, $-F$, или $-CF_3$, o равно 0 или 1, R_4 представляет собой водород, (C_1-C_4) алкил, (C_2-C_4) алкенил, $-F$ или $-CF_3$ и R_8-R_{53} и $R_{58}-R_{64}$ представляют собой независимо водород, (C_1-C_4) алкил, арил, замещенный арил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, циклогетероалкил или замещенный циклогетероалкил.

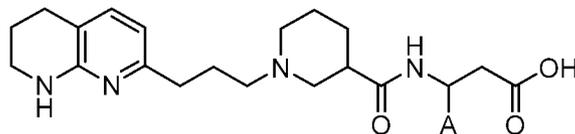
[0087] Согласно некоторым вариантам осуществления соединений формул (I, II, IV и V) А представляет собой арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, арилалкенил, замещенный арилалкенил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, гетероарилалкенил, замещенный гетероарилалкенил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, циклогетероалкенил или замещенный циклогетероалкенил. Согласно другим вариантам осуществления, А представляет собой арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил или замещенный гетероарилалкил. Согласно другим дополнительным вариантам осуществления соединений формул (I, II, IV и V) А представляет собой арил, замещенный арил, гетероарил или замещенный гетероарил.

[0088] Согласно некоторым вариантам осуществления соединений формул (I, III, IV и VI) В представляет собой арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, арилалкенил, замещенный арилалкенил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, гетероарилалкенил, замещенный гетероарилалкенил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, циклогетероалкенил или замещенный циклогетероалкенил. Согласно другим вариантам осуществления В представляет собой арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил или замещенный гетероарилалкил. Согласно другим дополнительным вариантам осуществления В представляет собой арил, замещенный арил, гетероарил или замещенный гетероарил. Согласно другим дополнительным вариантам осуществления В представляет собой -NR₅₃R₅₄. Согласно другим дополнительным вариантам осуществления В представляет собой -NHR₅₄, R₅₄ представляет собой арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил или замещенный гетероарилалкил -C(O)R₅₈, -C(O)OR₅₉, или -SO₂R₆₂. Согласно другим дополнительным вариантам осуществления В представляет собой -NHR₅₄, и R₅₄ представляет собой арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил, -C(O)R₅₈, -C(O)OR₅₉, или -SO₂R₆₂.

[0089] Согласно некоторым вариантам осуществления соединений формул (I) и (IV), А представляет собой арил, замещенный арил, гетероарил или замещенный гетероарил, и В представляет собой арил, замещенный арил, гетероарил или замещенный гетероарил. Согласно другим вариантам осуществления соединений формул (I) и (IV) А

представляет собой арил, замещенный арил, гетероарил или замещенный гетероарил, и В представляет собой $-NR_{53}R_{54}$. Согласно другим дополнительным вариантам осуществления соединений формул (I) и (IV) А представляет собой арил, замещенный арил, гетероарил или замещенный гетероарил, и В представляет собой $-NHR_{54}$, R_{54} представляет собой арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил или замещенный гетероарилалкил $-C(O)R_{58}$, $-C(O)OR_{59}$, или $-SO_2R_{62}$. Согласно другим дополнительным вариантам осуществления соединений формул (I) и (IV), А представляет собой арил, замещенный арил, гетероарил или замещенный гетероарил, и В представляет собой $-NHR_{54}$, и R_{54} представляет собой арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил, $-C(O)R_{58}$, $-C(O)OR_{59}$, или $-SO_2R_{62}$.

[0090] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение

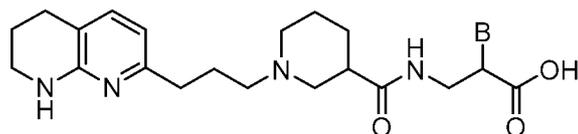


формулы (VII):

(VII)

[0091] Согласно некоторым вариантам осуществления, А представляет собой арил, замещенный арил, гетероарил или замещенный гетероарил. Согласно другим вариантам осуществления, А представляет собой арил, замещенный фенил, гетероарил или замещенный гетероарил.

[0092] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение

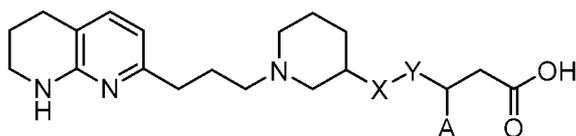


формулы (VIII) :

(VIII)

[0093] Согласно некоторым вариантам осуществления, В представляет собой арил, замещенный арил, гетероарил или замещенный гетероарил. Согласно другим вариантам осуществления, В представляет собой арил, замещенный фенил, гетероарил или замещенный гетероарил. Согласно другим дополнительным вариантам осуществления В представляет собой $-NHR_{54}$ и R_{54} представляет собой арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил, $-C(O)R_{58}$, $-C(O)OR_{59}$, или $-SO_2R_{62}$.

[0094] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение

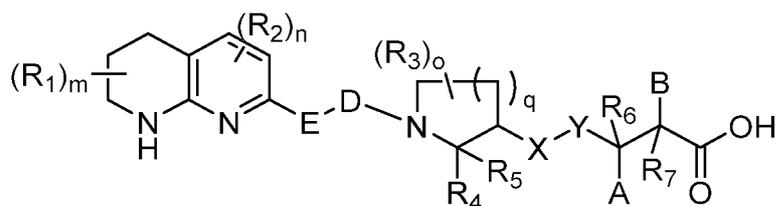


формулы (IX) :

(IX)

[0095] Согласно некоторым вариантам осуществления А представляет собой фенил или замещенный фенил.

[0096] Согласно некоторым вариантам осуществления в соединении формулы (Ia),



(Ia) или его фармацевтически

приемлемой соли; где:

q равно 1, 2 или 3;

R^1 и R^3 каждый независимо в каждом случае выбран из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-C(O)OR^{11}$, $=O$, $=S$ и $-CN$;

m выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

o выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8;

R^2 независимо выбран в каждом случае из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-CN$ и $-NO_2$;

n равно 0, 1 или 2;

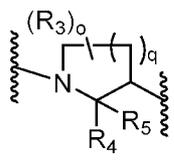
R^4 и R^5 каждый независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13})_2$ и $-CN$; или R^4 и R^5 объединены вместе с образованием заместителя с двойной связью, выбранного из $=O$, $=S$ и $=N(R^{13})$;

D выбран из связи, $-C(O)-$, $-C\equiv CCH_2-$ и $-CH=CHCH_2-$;

E выбран из C_{1-4} алкилена и $-(CH_2)Z-$,

где Z выбран из $-NH-$, $-S-$, $-SO_2-$ и $-O-$;

X-Y выбран из: $^{\lambda}-C(O)N(R^{14})-$, $^{\lambda}-N(R^{14})C(O)-$, $^{\lambda}-N(R^{14})C(O)C(R^{15})_2-$, $^{\lambda}-C(O)O-$, $^{\lambda}-C(R^{15})_2C(R^{15})_2-$, $^{\lambda}-CH=CH-$, $^{\lambda}-C\equiv C-$, $^{\lambda}-N(R^{14})C(R^{15})_2-$, $^{\lambda}-C(R^{15})_2N(R^{14})-$, $^{\lambda}-O-$, $^{\lambda}-OC(R^{15})_2-$, $^{\lambda}-C(R^{15})_2O-$, $^{\lambda}-SO_2N(R^{14})-$ и $^{\lambda}-N(R^{14})SO_2-$;



где λ обозначает присоединение X-Y к

R^6 и R^7 каждый независимо в каждом случае выбран из:

водорода, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-OR^{16}$ и $-CN$;

A выбран из (i) и (ii):

(i) водорода, галогена и $-CN$, или A и R^6 объединены с образованием C_{3-6} карбоцикла или 3-6-членного гетероцикла;

(ii) $-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(S)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-OC(O)N(R^{17})_2$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$ и $-S(O)_2N(R^{17})_2$;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, $-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-OC(O)N(R^{17})_2$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(S)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{17})$, $-N_3$ и $-CN$, C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла,

где каждый C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-OC(O)N(R^{17})_2$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(S)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{17})$, $-N_3$ и $-CN$; и

C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, $-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-OC(O)N(R^{17})_2$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-$

$N(R^{17})C(O)OR^{17}$,
 $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(S)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)R^{17}$,
 $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{17})$, $-N_3$ и $-CN$;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-OC(O)N(R^{17})_2$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(S)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{17})$, $-N_3$ и $-CN$; и

C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $=O$;

В выбран из (I), когда А выбран из (ii), или В выбран из (II), когда А выбран из (i):

(I) водорода, галогена и $-CN$, или В и R^7 объединены вместе с образованием C_{3-6} карбоцикла или 3-6-членного гетероцикла;

(II) $-OR^{18}$, $-SR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-OC(O)R^{18}$, $-OC(O)N(R^{18})_2$,
 $-C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(O)R^{18}$, $-N(R^{18})C(O)OR^{18}$, $-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$,
 $-N(R^{18})C(S)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$, $-S(O)R^{18}$, $-S(O)_2R^{18}$ и $-S(O)_2N(R^{18})_2$;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, $-OR^{18}$, $-SR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$,
 $-OC(O)R^{18}$, $-OC(O)N(R^{18})_2$, $-C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(O)R^{18}$,
 $-N(R^{18})C(O)OR^{18}$, $-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(S)N(R^{18})_2$,
 $-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$, $-S(O)R^{18}$, $-S(O)_2R^{18}$, $-S(O)_2N(R^{18})_2$, $-NO_2$, $=O$, $=S$,
 $=N(R^{18})$, $-N_3$, $-CN$, C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла,

где C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{18}$, $-SR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-$

OC(O)R^{18} , $-\text{OC(O)N(R}^{18})_2$, $-\text{C(O)N(R}^{18})_2$, $-\text{N(R}^{18})\text{C(O)R}^{18}$, $-\text{N(R}^{18})\text{C(O)OR}^{18}$, $-\text{N(R}^{18})\text{C(O)N(R}^{18})_2$, $-\text{N(R}^{18})\text{C(S)N(R}^{18})_2$, $-\text{N(R}^{18})\text{S(O)}_2\text{(R}^{18})$, $-\text{S(O)R}^{18}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{18}$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^{18})_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N(R}^{18})$, $-\text{N}_3$ и $-\text{CN}$; и

C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-\text{OR}^{21}$, $-\text{SR}^{21}$, $-\text{N(R}^{21})_2$, $-\text{C(O)R}^{21}$, $-\text{C(O)OR}^{21}$, $-\text{OC(O)R}^{21}$, $-\text{OC(O)N(R}^{21})_2$, $-\text{C(O)N(R}^{21})_2$, $-\text{N(R}^{21})\text{C(O)R}^{21}$, $-\text{N(R}^{21})\text{C(O)OR}^{21}$, $-\text{N(R}^{21})\text{C(O)N(R}^{21})_2$, $-\text{N(R}^{21})\text{C(S)N(R}^{21})_2$, $-\text{N(R}^{21})\text{S(O)}_2\text{(R}^{21})$, $-\text{S(O)R}^{21}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{21}$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^{21})_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N(R}^{21})$, $-\text{N}_3$ и $-\text{CN}$;

R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , и R^{16} каждый независимо в каждом случае выбран из водорода,

C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила;

R^{15} в каждом случае независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила;

R^{17} в каждом случае независимо выбран из:

водорода;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена, $-\text{OR}^{21}$, $-\text{SR}^{21}$, $-\text{N(R}^{21})_2$, $-\text{C(O)R}^{21}$, $-\text{C(O)OR}^{21}$, $-\text{OC(O)R}^{21}$, $-\text{OC(O)N(R}^{21})_2$, $-\text{C(O)N(R}^{21})_2$, $-\text{N(R}^{21})\text{C(O)R}^{21}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N(R}^{21})$, $-\text{N}_3$ и $-\text{CN}$; и

C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-\text{OR}^{21}$, $-\text{SR}^{21}$, $-\text{N(R}^{21})_2$, $-\text{C(O)R}^{21}$, $-\text{C(O)OR}^{21}$, $-\text{OC(O)R}^{21}$, $-\text{OC(O)N(R}^{21})_2$, $-\text{C(O)N(R}^{21})_2$, $-\text{N(R}^{21})\text{C(O)R}^{21}$, $-\text{N(R}^{21})\text{C(O)OR}^{21}$, $-\text{N(R}^{21})\text{C(O)N(R}^{21})_2$, $-\text{N(R}^{21})\text{C(S)N(R}^{21})_2$, $-\text{N(R}^{21})\text{S(O)}_2\text{(R}^{21})$, $-\text{S(O)R}^{21}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{21}$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^{21})_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N(R}^{21})$, $-\text{N}_3$ и $-\text{CN}$;

R^{18} в каждом случае независимо выбран из:

водорода;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями,

независимо выбранными из:

галогена, $-OR^{22}$, $-SR^{22}$, $-N(R^{22})_2$, $-C(O)R^{22}$, $-C(O)OR^{22}$, $-OC(O)R^{22}$,
 $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-C(O)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})C(O)R^{22}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{22})$, $-N_3$,
 $-CN$, C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла,

где каждый из C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{22}$, $-SR^{22}$ и $-N(R^{22})_2$; и

C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{22}$, $-SR^{22}$, $-N(R^{22})_2$, $-C(O)R^{22}$,
 $-C(O)OR^{22}$, $-OC(O)R^{22}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-C(O)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})C(O)R^{22}$,
 $-N(R^{22})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{22})C(O)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})C(S)N(R^{22})_2$,
 $-N(R^{22})S(O)_2(R^{22})$, $-S(O)R^{22}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-S(O)_2N(R^{22})_2$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{22})$,
 $-N_3$, $-CN$, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла;

где каждый C_{3-6} карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила;

R^{21} и R^{22} каждый независимо в каждом случае выбран из:

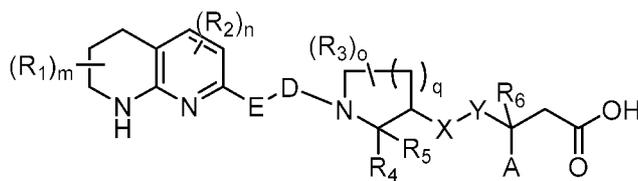
водорода;

C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где каждый C_{3-6} карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, $-N(R^{23})_2$ и $-C(O)N(R^{23})_2$; и

C_{3-6} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, и $=O$; и

R^{23} в каждом случае независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила.

[0097] Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение



формулы (IIa):

(IIa), или его

фармацевтически приемлемая соль; где:

q равно 1, 2 или 3;

R^1 и R^3 каждый независимо в каждом случае выбран из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-C(O)OR^{11}$, $=O$, $=S$ и $-CN$;

m выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

o выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8;

R^2 в каждом случае независимо выбран из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-CN$ и $-NO_2$;

n равно 0, 1 или 2;

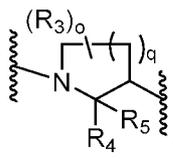
R^4 и R^5 каждый независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13})_2$ и $-CN$; или R^4 и R^5 объединены вместе с образованием заместителя с двойной связью, выбранного из $=O$, $=S$ и $=N(R^{13})$;

D выбран из связи, $-C(O)-$, $-C\equiv CCH_2-$ и $-CH=CHCH_2-$;

E выбран из C_{1-4} алкилена и $-(CH_2)Z-$,

где Z выбран из $-NH-$, $-S-$, $-SO_2-$ и $-O-$;

X-Y выбран из: $^{\lambda}C(O)N(R^{14})-$, $^{\lambda}N(R^{14})C(O)-$, $^{\lambda}N(R^{14})C(O)C(R^{15})_2-$, $^{\lambda}C(O)O-$, $^{\lambda}C(R^{15})_2C(R^{15})_2-$, $^{\lambda}CH=CH-$, $^{\lambda}C\equiv C-$, $^{\lambda}N(R^{14})C(R^{15})_2-$, $^{\lambda}C(R^{15})_2N(R^{14})-$, $^{\lambda}O-$, $^{\lambda}OC(R^{15})_2-$, $^{\lambda}C(R^{15})_2O-$, $^{\lambda}SO_2N(R^{14})-$ и $^{\lambda}N(R^{14})SO_2-$;



где λ обозначает присоединение X-Y к

R^6 и R^7 каждый независимо в каждом случае выбран из:

водорода, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-OR^{16}$ и $-CN$;

A выбран из

$-\text{N}(\text{R}^{17})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{17})$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{17}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{17})$, $-\text{N}_3$ и $-\text{CN}$; и

C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых обязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $=\text{O}$;

R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , и R^{16} каждый независимо в каждом случае выбран из водорода,

C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила;

R^{15} в каждом случае независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила;

R^{17} в каждом случае независимо выбран из:

водорода;

C_{1-6} алкила, обязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена, $-\text{OR}^{21}$, $-\text{SR}^{21}$, $-\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{21}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{21}$,

$-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{21})\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{21})$, $-\text{N}_3$ и $-\text{CN}$; и

C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, каждый из которых обязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-\text{OR}^{21}$, $-\text{SR}^{21}$, $-\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{21}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{21})\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{N}(\text{R}^{21})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{21}$, $-\text{N}(\text{R}^{21})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{21})\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{21})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{21})$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{21}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{21})$, $-\text{N}_3$ и $-\text{CN}$;

R^{21} в каждом случае независимо выбран из:

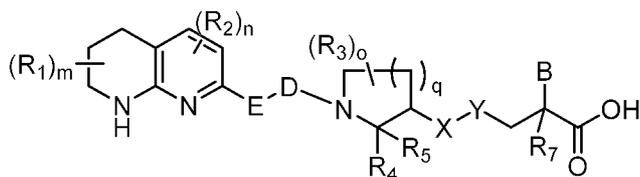
водорода;

C_{1-4} алкила, обязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где каждый C_{3-6} карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл обязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, $-\text{N}(\text{R}^{23})_2$ и $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{23})_2$; и

C_{3-6} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых обязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси и $=\text{O}$; и

R^{23} в каждом случае независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила.

[0098] Согласно другим вариантам осуществления предусмотрено соединение



формулы (IIIa):

(IIIa) или его

фармацевтически приемлемая соль; где:

q равно 1, 2 или 3;

R^1 и R^3 каждый независимо в каждом случае выбран из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-C(O)OR^{11}$, $=O$, $=S$ и $-CN$;

m выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

o выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8;

R^2 в каждом случае независимо выбран из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-CN$ и $-NO_2$;

n равно 0, 1 или 2;

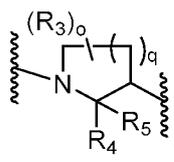
R^4 и R^5 каждый независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13})_2$ и $-CN$; или R^4 и R^5 объединены вместе с образованием заместителя с двойной связью, выбранного из $=O$, $=S$ и $=N(R^{13})$;

D выбран из связи, $-C(O)-$, $-C\equiv CCH_2-$ и $-CH=CHCH_2-$;

E выбран из C_{1-4} алкилена и $-(CH_2)Z-$,

где Z выбран из $-NH-$, $-S-$, $-SO_2-$ и $-O-$;

$X-Y$ выбран из: $\lambda-C(O)N(R^{14})-$, $\lambda-N(R^{14})C(O)-$, $\lambda-N(R^{14})C(O)C(R^{15})_2-$, $\lambda-C(O)O-$, $\lambda-C(R^{15})_2C(R^{15})_2-$, $\lambda-CH=CH-$, $\lambda-C\equiv C-$, $\lambda-N(R^{14})C(R^{15})_2-$, $\lambda-C(R^{15})_2N(R^{14})-$, $\lambda-O-$, $\lambda-OC(R^{15})_2-$, $\lambda-C(R^{15})_2O-$, $\lambda-SO_2N(R^{14})-$ и $\lambda-N(R^{14})SO_2-$;



где λ обозначает присоединение $X-Y$ к

R^6 и R^7 каждый независимо в каждом случае выбран из:

водорода, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-OR^{16}$ и $-CN$;

B выбран из:

$-\text{OR}^{18}$, $-\text{SR}^{18}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$,
 $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{18})$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$ и $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{18})_2$;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{SR}^{18}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$,
 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$,
 $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{18})_2$,
 $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{18})$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$,
 $=\text{N}(\text{R}^{18})$, $-\text{N}_3$, $-\text{CN}$, C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла,

где C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{SR}^{18}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{18})$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{18})$, $-\text{N}_3$ и $-\text{CN}$; и

C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-\text{OR}^{21}$, $-\text{SR}^{21}$, $-\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{21}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{21})\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{N}(\text{R}^{21})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{21}$, $-\text{N}(\text{R}^{21})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{21})\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{21})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{21})$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{21}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{21})$, $-\text{N}_3$ и $-\text{CN}$;

R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{16} каждый независимо в каждом случае выбран из водорода,

C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила;

R^{15} в каждом случае независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-4} алкила, и C_{1-4} галогеналкила;

R^{18} в каждом случае независимо выбран из:

водорода;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, $-OR^{22}$, $-SR^{22}$, $-N(R^{22})_2$, $-C(O)R^{22}$, $-C(O)OR^{22}$, $-OC(O)R^{22}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-C(O)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})C(O)R^{22}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{22})$, $-N_3$, $-CN$, C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла,

где каждый из C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{22}$, $-SR^{22}$ и $-N(R^{22})_2$; и

C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{22}$, $-SR^{22}$, $-N(R^{22})_2$, $-C(O)R^{22}$, $-C(O)OR^{22}$, $-OC(O)R^{22}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-C(O)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})C(O)R^{22}$, $-N(R^{22})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{22})C(O)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})C(S)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})S(O)_2(R^{22})$, $-S(O)R^{22}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-S(O)_2N(R^{22})_2$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{22})$, $-N_3$, $-CN$, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла;

где каждый C_{3-6} карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила;

R^{22} в каждом случае независимо выбран из:

водорода;

C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где каждый C_{3-6} карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, $-N(R^{23})_2$ и $-C(O)N(R^{23})_2$; и

C_{3-6} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси и $=O$; и

R^{23} в каждом случае независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила.

C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $-OR^{12}$. Согласно некоторым вариантам осуществления, R^2 независимо выбран в каждом случае из галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила. Согласно некоторым вариантам осуществления, R^2 в каждом случае независимо выбран из галогена. Согласно некоторым вариантам осуществления, R^2 в каждом случае независимо выбран из C_{1-4} алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления, R^2 в каждом случае независимо выбран из C_{1-4} галогеналкила.

[0104] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), n равно 0, 1 или 2. Согласно некоторым вариантам осуществления, n выбран из 0, 1 и 2. Согласно некоторым вариантам осуществления, n выбран из 0 и 1. Согласно некоторым вариантам осуществления, n выбран из 1 и 2. Согласно некоторым вариантам осуществления, n равно 0. Согласно некоторым вариантам осуществления, n равно 1. Согласно некоторым вариантам осуществления, n равно 2.

[0105] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), R^4 и R^5 каждый независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13})_2$ и $-CN$; или R^4 и R^5 объединены вместе с образованием заместителя с двойной связью, выбранного из $=O$, $=S$ и $=N(R^{13})$. Согласно некоторым вариантам осуществления, R^4 и R^5 каждый независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-OR^{13}$, $-N(R^{13})_2$ и $-CN$; или R^4 и R^5 объединены вместе с образованием заместителя с двойной связью, выбранного из $=O$, и $=N(R^{13})$. Согласно некоторым вариантам осуществления, R^4 и R^5 каждый независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-OR^{13}$, $-N(R^{13})_2$ и $-CN$; или R^4 и R^5 объединены вместе с образованием $=O$. Согласно некоторым вариантам осуществления, R^4 и R^5 каждый независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-OR^{13}$ и $-N(R^{13})_2$; или R^4 и R^5 объединены вместе с образованием заместителя с двойной связью, выбранного из $=O$, и $=N(R^{13})$. Согласно некоторым вариантам осуществления, R^4 и R^5 каждый независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-OR^{13}$, и $-N(R^{13})_2$; или R^4 и R^5 объединены вместе с образованием $=O$. Согласно некоторым вариантам осуществления, R^4 и R^5 каждый независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-OR^{13}$; или R^4 и R^5 объединены вместе с образованием $=O$. Согласно некоторым вариантам осуществления, R^4 и R^5 каждый независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $-N(R^{13})_2$; или R^4 и R^5 объединены вместе с образованием $=O$. Согласно некоторым вариантам осуществления, R^4 и R^5 каждый независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила; или R^4 и R^5 объединены вместе с образованием $=O$. Согласно некоторым вариантам

осуществления, R^4 и R^5 каждый независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила; или R^4 и R^5 объединены вместе с образованием $=O$.

[0106] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), R^4 и R^5 каждый независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13})_2$ и $-CN$. Согласно некоторым вариантам осуществления, R^4 и R^5 каждый независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-OR^{13}$, $-N(R^{13})_2$ и $-CN$. Согласно некоторым вариантам осуществления, R^4 и R^5 каждый независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-OR^{13}$ и $-N(R^{13})_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления, R^4 и R^5 каждый независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-OR^{13}$ и $-CN$. Согласно некоторым вариантам осуществления, R^4 и R^5 каждый независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-N(R^{13})_2$ и $-CN$. Согласно некоторым вариантам осуществления, R^4 и R^5 каждый независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $-CN$. Согласно некоторым вариантам осуществления, R^4 и R^5 каждый независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила. Согласно некоторым вариантам осуществления, R^4 и R^5 каждый независимо выбран из водорода, галогена и C_{1-4} алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления, R^4 и R^5 каждый независимо выбран из водорода и галогена. Согласно некоторым вариантам осуществления, R^4 и R^5 каждый представляет собой водород.

[0107] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), R^4 и R^5 объединены вместе с образованием заместителя с двойной связью, выбранного из $=O$, $=S$ и $=N(R^{13})$. Согласно некоторым вариантам осуществления, R^4 и R^5 объединены вместе с образованием заместителя с двойной связью, выбранного из $=O$, и $=N(R^{13})$. Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формулы (I), R^4 и R^5 объединены вместе с образованием заместителя с двойной связью, выбранного из $=O$ и $=S$. Согласно некоторым вариантам осуществления, R^4 и R^5 объединены вместе с образованием $=O$.

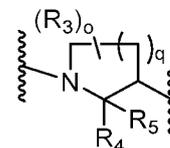
[0108] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), D выбран из связи, $-C(O)-$ и $-C\equiv CCH_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления, D выбран из связи, $-C(O)-$ и $-CH=CHCH_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления, D выбран из связи и $-C(O)-$. Согласно некоторым вариантам осуществления, D представляет собой связь. Согласно некоторым вариантам осуществления, D представляет собой $-C(O)-$.

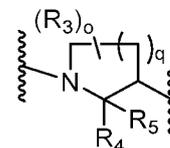
[0109] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), E выбран из C₁₋₄ алкилен. Согласно некоторым вариантам осуществления, E выбран из -(CH₂)Z-, где Z выбран из -NH-, -S-, -SO₂- и -O-. Согласно некоторым вариантам осуществления, E выбран из C₁₋₄ алкилена и -(CH₂)Z-, где Z выбран из -NH-, -S- и -O-. Согласно некоторым вариантам осуществления, E выбран из C₁₋₄ алкилена и -(CH₂)Z-, где Z выбран из -NH-, -SO₂- и -O-. Согласно некоторым вариантам осуществления, E выбран из C₁₋₄ алкилена и -(CH₂)Z-, где Z выбран из -NH- и -O-.

[0110] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), D выбран из связи и -C(O)-; и E выбран из C₁₋₄ алкилена. Согласно некоторым вариантам осуществления, D представляет собой связь; и E выбран из C₁₋₄ алкилена. Согласно некоторым вариантам осуществления, D представляет собой -C(O)-; и E выбран из C₁₋₄ алкилена.

[0111] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), X-Y выбран из:

λ -C(O)N(R¹⁴)-, λ -N(R¹⁴)C(O)-, λ -N(R¹⁴)C(O)C(R¹⁵)₂-, λ -C(O)O-, λ -C(R¹⁵)₂C(R¹⁵)₂-, λ -N(R¹⁴)C(R¹⁵)₂-, λ -C(R¹⁵)₂N(R¹⁴)-, λ -O-, λ -OC(R¹⁵)₂-, λ -C(R¹⁵)₂O-, λ -SO₂N(R¹⁴)- и



λ -N(R¹⁴)SO₂-; где λ обозначает присоединение X-Y к . Согласно некоторым вариантам осуществления, X-Y выбран из: λ -C(O)N(R¹⁴)-, λ -N(R¹⁴)C(O)-, λ -N(R¹⁴)C(O)C(R¹⁵)₂-, λ -C(O)O-, λ -C(R¹⁵)₂C(R¹⁵)₂-, λ -CH=CH-, λ -C≡C-, λ -N(R¹⁴)C(R¹⁵)₂-, λ -C(R¹⁵)₂N(R¹⁴)-, λ -O-, λ -OC(R¹⁵)₂- и λ -C(R¹⁵)₂O-. Согласно некоторым вариантам осуществления, X-Y выбран из: λ -C(O)N(R¹⁴)-, λ -N(R¹⁴)C(O)-, λ -N(R¹⁴)C(O)C(R¹⁵)₂-, λ -C(R¹⁵)₂C(R¹⁵)₂-, λ -CH=CH-, λ -C≡C-, λ -N(R¹⁴)C(R¹⁵)₂-, λ -C(R¹⁵)₂N(R¹⁴)-, λ -O-, λ -OC(R¹⁵)₂-, λ -C(R¹⁵)₂O-, λ -SO₂N(R¹⁴)- и λ -N(R¹⁴)SO₂-. Согласно некоторым вариантам осуществления, X-Y выбран из: λ -C(O)N(R¹⁴)-, λ -N(R¹⁴)C(O)-, λ -N(R¹⁴)C(O)C(R¹⁵)₂-, λ -C(R¹⁵)₂C(R¹⁵)₂-, λ -N(R¹⁴)C(R¹⁵)₂-, λ -C(R¹⁵)₂N(R¹⁴)-, λ -O-, λ -OC(R¹⁵)₂-, λ -C(R¹⁵)₂O-, λ -SO₂N(R¹⁴)- и λ -N(R¹⁴)SO₂-. Согласно некоторым вариантам осуществления, X-Y выбран из: λ -C(O)N(R¹⁴)-, λ -N(R¹⁴)C(O)-, λ -N(R¹⁴)C(O)C(R¹⁵)₂-, λ -C(R¹⁵)₂C(R¹⁵)₂-, λ -N(R¹⁴)C(R¹⁵)₂-, λ -C(R¹⁵)₂N(R¹⁴)-, λ -O-, λ -OC(R¹⁵)₂-, λ -C(R¹⁵)₂O-, λ -SO₂N(R¹⁴)- и λ -N(R¹⁴)SO₂-. Согласно некоторым вариантам осуществления, X-Y выбран из: λ -C(O)N(R¹⁴)-, λ -N(R¹⁴)C(O)-, λ -N(R¹⁴)C(O)C(R¹⁵)₂-, λ -C(R¹⁵)₂C(R¹⁵)₂-, λ -N(R¹⁴)C(R¹⁵)₂-, λ -C(R¹⁵)₂N(R¹⁴)-, λ -O-, λ -OC(R¹⁵)₂-, λ -C(R¹⁵)₂O-, λ -SO₂N(R¹⁴)- и λ -N(R¹⁴)SO₂-.

$N(R^{14})C(O)-$, $\lambda-N(R^{14})C(O)C(R^{15})_2-$, $\lambda-C(R^{15})_2C(R^{15})_2-$, $\lambda-CH=CH-$, $\lambda-C\equiv C-$, $\lambda-N(R^{14})C(R^{15})_2-$, $\lambda-C(R^{15})_2N(R^{14})-$, $\lambda-O-$, $\lambda-OC(R^{15})_2-$ и $\lambda-C(R^{15})_2O-$.

[0112] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), X-Y выбран из: $\lambda-C(O)N(R^{14})-$, $\lambda-N(R^{14})C(O)-$, $\lambda-C(R^{15})_2C(R^{15})_2-$, $\lambda-N(R^{14})C(R^{15})_2-$, $\lambda-C(R^{15})_2N(R^{14})-$, $\lambda-O-$, $\lambda-OC(R^{15})_2-$ и $\lambda-C(R^{15})_2O-$. Согласно некоторым вариантам осуществления, X-Y выбран из: $\lambda-C(O)N(R^{14})-$, $\lambda-N(R^{14})C(O)-$, $\lambda-N(R^{14})C(R^{15})_2-$, $\lambda-C(R^{15})_2N(R^{14})-$, $\lambda-O-$, $\lambda-OC(R^{15})_2-$ и $\lambda-C(R^{15})_2O-$. Согласно некоторым вариантам осуществления, X-Y выбран из: $\lambda-C(O)N(R^{14})-$, $\lambda-N(R^{14})C(O)-$, $\lambda-N(R^{14})C(R^{15})_2-$, $\lambda-C(R^{15})_2N(R^{14})-$, $\lambda-OC(R^{15})_2-$ и $\lambda-C(R^{15})_2O-$. Согласно некоторым вариантам осуществления, X-Y выбран из: $\lambda-C(O)N(R^{14})-$, $\lambda-N(R^{14})C(O)-$, $\lambda-OC(R^{15})_2-$ и $\lambda-C(R^{15})_2O-$. Согласно некоторым вариантам осуществления, X-Y выбран из: $\lambda-C(O)N(R^{14})-$, $\lambda-N(R^{14})C(O)-$, $\lambda-OC(R^{15})_2-$ и $\lambda-C(R^{15})_2O-$. Согласно некоторым вариантам осуществления, X-Y выбран из: $\lambda-C(O)N(R^{14})-$ и $\lambda-N(R^{14})C(O)-$. Согласно некоторым вариантам осуществления, X-Y выбран из: $\lambda-OC(R^{15})_2-$ и $\lambda-C(R^{15})_2O-$. Согласно некоторым вариантам осуществления, X-Y представляет собой $\lambda-C(O)N(R^{14})-$. Согласно некоторым вариантам осуществления, X-Y представляет собой $\lambda-N(R^{14})C(O)-$. Согласно некоторым вариантам осуществления, X-Y представляет собой $\lambda-C(R^{15})_2C(R^{15})_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления, X-Y представляет собой $\lambda-N(R^{14})C(R^{15})_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления, X-Y представляет собой $\lambda-C(R^{15})_2N(R^{14})-$. Согласно некоторым вариантам осуществления, X-Y представляет собой $\lambda-O-$. Согласно некоторым вариантам осуществления, X-Y представляет собой $\lambda-OC(R^{15})_2-$. Согласно некоторым вариантам осуществления, X-Y представляет собой $\lambda-C(R^{15})_2O-$.

[0113] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), X-Y выбран из $\lambda-C(O)N(R^{14})-$, $\lambda-N(R^{14})C(O)-$, $\lambda-N(R^{14})C(O)CH_2-$, $\lambda-CH_2CH_2-$, $\lambda-N(R^{14})CH_2-$, $\lambda-CH_2N(R^{14})-$, $\lambda-O-$, $\lambda-OCH_2-$ и $\lambda-CH_2O-$; и R^{14} выбран в каждом случае из водорода и C_{1-4} алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления, X-Y выбран из: $\lambda-C(O)N(R^{14})-$, $\lambda-N(R^{14})C(O)-$, $\lambda-N(R^{14})C(R^{15})_2-$, $\lambda-C(R^{15})_2N(R^{14})-$, $\lambda-OC(R^{15})_2-$ и $\lambda-C(R^{15})_2O-$; и R^{14} выбран в каждом случае из водорода и C_{1-4} алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления, X-Y выбран из: $\lambda-C(O)N(R^{14})-$, $\lambda-N(R^{14})C(O)-$, $\lambda-OC(R^{15})_2-$ и $\lambda-C(R^{15})_2O-$; и R^{14} выбран в каждом случае из водорода и C_{1-4} алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления, X-Y выбран из: $\lambda-C(O)N(R^{14})-$, $\lambda-N(R^{14})C(O)-$, $\lambda-OC(R^{15})_2-$ и $\lambda-C(R^{15})_2O-$; и R^{14} выбран в каждом случае из водорода и C_{1-4} алкил.

алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления, X-Y выбран из: $\lambda\text{-C(O)N(R}^{14}\text{)-}$ и $\lambda\text{-N(R}^{14}\text{)C(O)-}$; и R¹⁴ выбран в каждом случае из водорода и C₁₋₄ алкила.

[0114] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), X-Y выбран из: $\lambda\text{-C(O)N(H)-}$, $\lambda\text{-N(H)C(O)-}$, $\lambda\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$, $\lambda\text{-N(H)CH}_2\text{-}$, $\lambda\text{-CH}_2\text{N(H)-}$, $\lambda\text{-O-}$, $\lambda\text{-OCH}_2\text{-}$ и $\lambda\text{-CH}_2\text{O-}$. Согласно некоторым вариантам осуществления, X-Y выбран из: $\lambda\text{-C(O)N(H)-}$, $\lambda\text{-N(H)C(O)-}$, $\lambda\text{-N(H)CH}_2\text{-}$, $\lambda\text{-CH}_2\text{N(H)-}$, $\lambda\text{-O-}$, $\lambda\text{-OCH}_2\text{-}$ и $\lambda\text{-CH}_2\text{O-}$. Согласно некоторым вариантам осуществления, X-Y выбран из: $\lambda\text{-C(O)N(H)-}$, $\lambda\text{-N(H)C(O)-}$, $\lambda\text{-N(H)CH}_2\text{-}$, $\lambda\text{-CH}_2\text{N(H)-}$, $\lambda\text{-OCH}_2\text{-}$ и $\lambda\text{-CH}_2\text{O-}$. Согласно некоторым вариантам осуществления, X-Y выбран из: $\lambda\text{-C(O)N(H)-}$, $\lambda\text{-N(H)C(O)-}$, $\lambda\text{-OCH}_2\text{-}$ и $\lambda\text{-CH}_2\text{O-}$. Согласно некоторым вариантам осуществления, X-Y выбран из: $\lambda\text{-C(O)N(H)-}$, $\lambda\text{-N(H)C(O)-}$, $\lambda\text{-OCH}_2\text{-}$ и $\lambda\text{-CH}_2\text{O-}$. Согласно некоторым вариантам осуществления, X-Y выбран из: $\lambda\text{-C(O)N(H)-}$ и $\lambda\text{-N(H)C(O)-}$. Согласно некоторым вариантам осуществления, X-Y выбран из: $\lambda\text{-OCH}_2\text{-}$ и $\lambda\text{-CH}_2\text{O-}$. Согласно некоторым вариантам осуществления, X-Y представляет собой $\lambda\text{-C(O)N(H)-}$. Согласно некоторым вариантам осуществления, X-Y представляет собой $\lambda\text{-N(H)C(O)-}$. Согласно некоторым вариантам осуществления, X-Y представляет собой $\lambda\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$. Согласно некоторым вариантам осуществления, X-Y представляет собой $\lambda\text{-N(H)CH}_2\text{-}$. Согласно некоторым вариантам осуществления, X-Y представляет собой $\lambda\text{-CH}_2\text{N(H)-}$. Согласно некоторым вариантам осуществления, X-Y представляет собой $\lambda\text{-O-}$. Согласно некоторым вариантам осуществления, X-Y представляет собой $\lambda\text{-OCH}_2\text{-}$. Согласно некоторым вариантам осуществления, X-Y представляет собой $\lambda\text{-CH}_2\text{O-}$.

[0115] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), R⁶ и R⁷ каждый независимо в каждом случае выбран из: водорода, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, -OR¹⁶, -N(R¹⁶)₂ и -CN. Согласно некоторым вариантам осуществления, R⁶ и R⁷ каждый независимо в каждом случае выбран из: водорода, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила и -OR¹⁶. Согласно некоторым вариантам осуществления, R⁶ и R⁷ каждый независимо в каждом случае выбран из: водорода, галогена, C₁₋₄ алкила и -OR¹⁶. Согласно некоторым вариантам осуществления, R⁶ и R⁷ каждый независимо в каждом случае выбран из: водорода, галогена и -OR¹⁶. Согласно некоторым вариантам осуществления, R⁶ и R⁷ каждый независимо в каждом случае выбран из: водорода и галогена. Согласно некоторым вариантам осуществления, R⁶ и R⁷ каждый независимо в каждом случае выбран из:

водорода и $-OR^{16}$. Согласно некоторым вариантам осуществления, R^6 и R^7 каждый представляет собой водород.

[0116] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), A выбран из (i) и (ii):

- (i) водорода, галогена и $-CN$, или A и R^6 объединены вместе с образованием C_{3-6} карбоцикла или 3-6-членный гетероцикла; и
- (ii) C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, $-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-OC(O)N(R^{17})_2$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(S)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{17})$, $-N_3$ и $-CN$;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-OC(O)N(R^{17})_2$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(S)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{17})$, $-N_3$ и $-CN$; и

C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $=O$.

[0117] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), A выбран из (i) и (ii):

- (i) водорода; и
- (ii) C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-OC(O)N(R^{17})_2$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$,

$-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, $=O$ и $-CN$;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-OC(O)N(R^{17})_2$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, $=O$, $-CN$; и

C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $=O$.

[0118] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), A выбран из (i) и (ii):

- (i) водорода; и
- (ii) C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, $=O$ и $-CN$;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, $=O$, $-CN$; и

C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $=O$.

[0119] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), A выбран из (i) и (ii):

- (i) водорода; и

(ii) C₃₋₁₂ карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, -OR¹⁷, -N(R¹⁷)₂, -C(O)R¹⁷, -C(O)OR¹⁷, -OC(O)R¹⁷, -C(O)N(R¹⁷)₂, -N(R¹⁷)C(O)R¹⁷, -NO₂, =O и -CN;

C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -OR¹⁷, -N(R¹⁷)₂, -C(O)R¹⁷,

-C(O)OR¹⁷, -OC(O)R¹⁷, -C(O)N(R¹⁷)₂, -N(R¹⁷)C(O)R¹⁷, -NO₂, =O, -CN; и

C₃₋₁₀ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила и =O.

[0120] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), A выбран из (i) и (ii):

(i) водорода; и

(ii) C₃₋₁₂ карбоцикла и 3-12-членной гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена; -OR¹⁷; C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена; и C₃₋₁₀ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила и =O; где R¹⁷ в каждом случае независимо выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла.

[0121] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), A выбран из водорода, галогена и -CN, или A и R⁶ объединены вместе с образованием C₃₋₆ карбоцикла или 3-6-членного гетероцикла. Согласно некоторым вариантам осуществления, A выбран из водорода и галогена, или A и R⁶ объединены вместе с образованием C₃₋₆ карбоцикла. Согласно некоторым вариантам осуществления, A представляет собой водород, или A и R⁶ объединены вместе с образованием C₃₋₆ карбоцикла. Согласно некоторым вариантам осуществления, A выбран из водорода, галогена и -CN. Согласно некоторым вариантам осуществления, A выбран из водорода и галогена. Согласно некоторым вариантам осуществления, A выбран из

водорода и $-\text{CN}$. Согласно некоторым вариантам осуществления, А представляет собой водород. Согласно некоторым вариантам осуществления, А и R^6 объединены вместе с образованием C_{3-6} карбоцикла или 3-6-членного гетероцикла. Согласно некоторым вариантам осуществления, А и R^6 объединены вместе с образованием C_{3-6} карбоцикла.

[0122] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), А выбран из C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, $-\text{OR}^{17}$, $-\text{SR}^{17}$, $-\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{17})$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{17}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{17})$, $-\text{N}_3$ и $-\text{CN}$;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-\text{OR}^{17}$, $-\text{SR}^{17}$, $-\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{17})$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{17}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{17})$, $-\text{N}_3$ и $-\text{CN}$; и

C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $=\text{O}$.

[0123] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), А выбран из C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, $-\text{OR}^{17}$, $-\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{17})$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{17}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$ и $-\text{CN}$;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-\text{OR}^{17}$, $-\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{17})$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{17}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{17})$, $-\text{N}_3$ и $-\text{CN}$;

$C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-OC(O)N(R^{17})_2$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$,
 $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)R^{17}$,
 $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, $=O$, $-CN$; и

C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $=O$.

[0124] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), А выбран из C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$,
 $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-NO_2$, $=O$ и $-CN$;

C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$,
 $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-NO_2$, $=O$, $-CN$; и

C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $=O$.

[0125] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), А выбран из C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена; $-OR^{17}$; C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена; и C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $=O$.

[0126] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), R^{17} в каждом случае независимо выбран из:

водорода;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями,

независимо выбранными из: галогена, $-\text{OR}^{21}$, $-\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{21}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{21})\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$ и $-\text{CN}$; и

C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-\text{OR}^{21}$, $-\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{21}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{21})\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{N}(\text{R}^{21})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{21}$, $-\text{N}(\text{R}^{21})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{21})\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{21})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{21})$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{21}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$ и $-\text{CN}$.

[0127] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), R^{17} в каждом случае независимо выбран из:

водорода;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена, $-\text{OR}^{21}$, $-\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{21}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{21})\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$, $=\text{O}$ и $-\text{CN}$; и

C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-\text{OR}^{21}$, $-\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{21}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{21})\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{N}(\text{R}^{21})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{21})$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{21}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $=\text{O}$ и $-\text{CN}$.

[0128] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), R^{17} в каждом случае независимо выбран из водорода; C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена, $-\text{OR}^{21}$, $-\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{21})\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$, $=\text{O}$ и $-\text{CN}$; и C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-\text{OR}^{21}$, $-\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{21})\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$, $=\text{O}$ и $-\text{CN}$. Согласно некоторым вариантам осуществления, R^{17} в каждом случае независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла.

[0129] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), R^{21} в каждом случае независимо выбран из:

водорода;

C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где каждый C_{3-6} карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо

выбранными из галогена, C_{1-4} алкила и $-C(O)N(R^{23})_2$; и

C_{3-6} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, и =O; и R^{23} в каждом случае независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила.

[0130] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), R^{21} в каждом случае независимо выбран из водорода, C_{1-4} алкила, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где каждый C_{3-6} карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси; и R^{23} в каждом случае независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила.

[0131] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), A выбран из C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями. Согласно некоторым вариантам осуществления, C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл A выбран из фенила; пиридина; индана; хромана; бензодиоксила; 2,3-дигидробензофурана; хинолина; 1,2,3,4-тетрагидронафталина; нафталина; хиноксалина; 2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-инден]; и пиразола; каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями.

[0132] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл A выбран из моноциклического C_{3-6} карбоцикла и 3-7-членного моноциклического гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями. Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в A выбран из фенила, пиридина и пиразола, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями.

[0133] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл A выбран из полициклического C_{7-12} карбоцикла и 7-12-членного моноциклического гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями. Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл A выбран из индана; хромана;

бензодиоксида; 2,3-дигидробензофурана; хинолина; 1,2,3,4-тетрагидронафталина; нафталина; хиноксалина; и 2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-инден]; каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями.

[0134] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), один или несколько необязательных заместителей в А выбраны из:

галогена, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-OC(O)N(R^{17})_2$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, $=O$ и $-CN$;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-OC(O)N(R^{17})_2$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, $=O$, $-CN$; и

C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $=O$.

[0135] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), один или несколько необязательных заместителей в А выбраны из:

галогена, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-NO_2$, $=O$ и $-CN$;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-NO_2$, $=O$, $-CN$; и

C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $=O$.

[0136] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), один или несколько необязательных заместителей в А выбраны из:

галогена, $-OR^{17}$, $N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $=O$, $=S$ и $-CN$;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)R^{17}$, $=O$ и $-CN$; и

C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $=O$.

[0137] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), один или несколько необязательных заместителей в А выбраны из: галогена, $-OR^{17}$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, где каждый C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $=O$.

[0138] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), А выбран из C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из:

галогена, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-OC(O)N(R^{17})_2$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, $=O$ и $-CN$;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-OC(O)N(R^{17})_2$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, $=O$, $-CN$; и

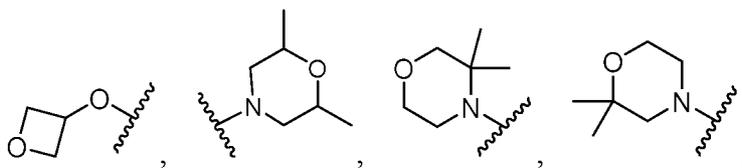
C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями,

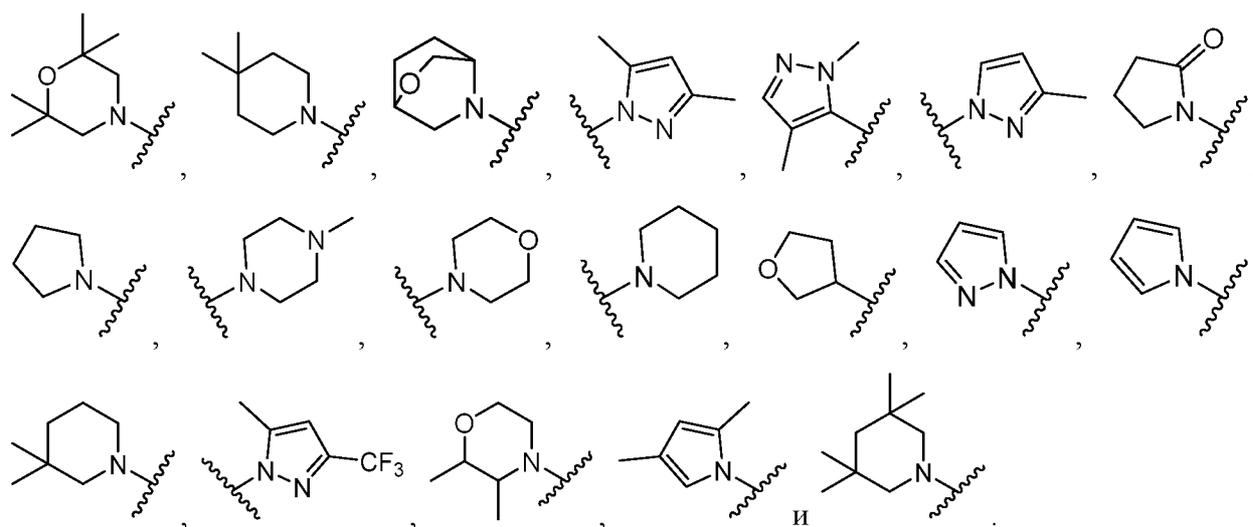
независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила и =O.

[0139] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), А выбран из C₃₋₁₂ карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из: галогена; -OR¹⁷; C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена; и C₃₋₁₀ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила и =O. Согласно некоторым вариантам осуществления, А выбран из C₃₋₁₂ карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из: галогена, -OR¹⁷, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₁₀ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, где каждый C₃₋₁₀ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила и =O. Согласно некоторым вариантам осуществления, R¹⁷ в каждом случае независимо выбран из водорода; C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена, -OR²¹, -N(R²¹)₂, -C(O)N(R²¹)₂, -N(R²¹)C(O)R²¹, =O и -CN; и C₃₋₆ карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, -OR²¹, -N(R²¹)₂, -C(O)R²¹, -C(O)N(R²¹)₂, -N(R²¹)C(O)R²¹, =O и -CN. Согласно некоторым вариантам осуществления, R¹⁷ в каждом случае независимо выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла.

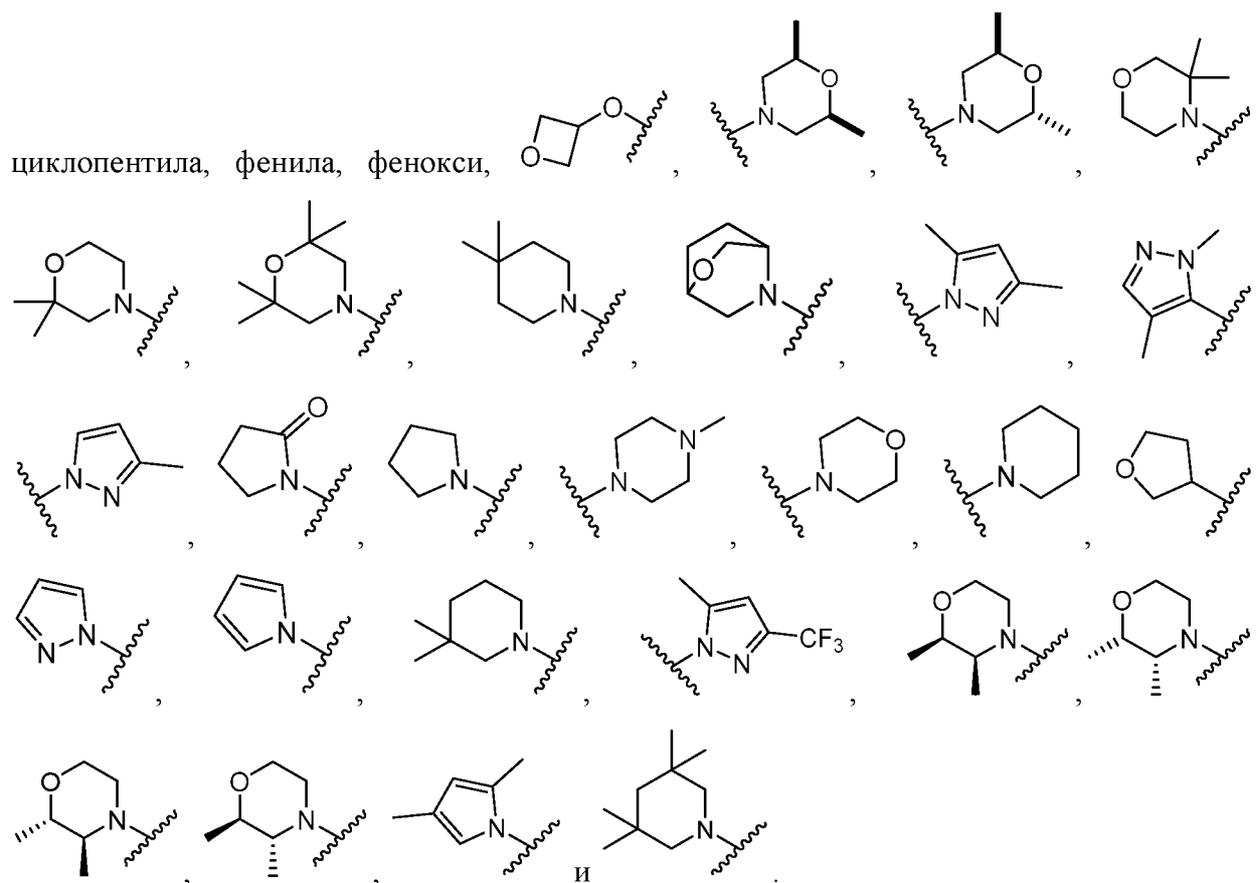
[0140] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), А выбран из C₃₋₁₂ карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из: галогена, гидроксила, метокси, трифторметила, пропила, циклопропила,

циклопентила, фенила, фенокси,





[0141] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), А выбран из C₃₋₁₂ карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из: галогена, гидроксила, метокси, трифторметила, пропила, циклопропила,



[0142] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), А выбран из фенила; пиридина; индана; хромана; бензодиоксила; 2,3-дигидробензофурана; хинолина; 1,2,3,4-тетрагидронафталина; нафталина; хиноксалина; 2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-инден]; и пиразола; каждый

из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-OC(O)N(R^{17})_2$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, $=O$ и $-CN$;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-OC(O)N(R^{17})_2$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, $=O$, $-CN$; и

C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $=O$.

[0143] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), А выбран из фенила; пиридина; индана; хромана; бензодиоксила; 2,3-дигидробензофурана; хинолина; 1,2,3,4-тетрагидронафталина; нафталина; хиноксалина; 2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-инден]; и пиразола; каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-NO_2$, $=O$ и $-CN$;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-NO_2$, $=O$, $-CN$; и

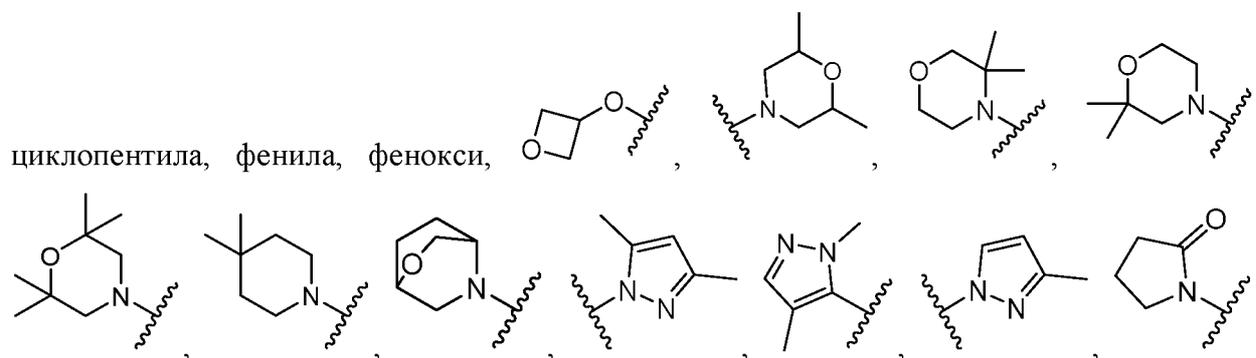
C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $=O$.

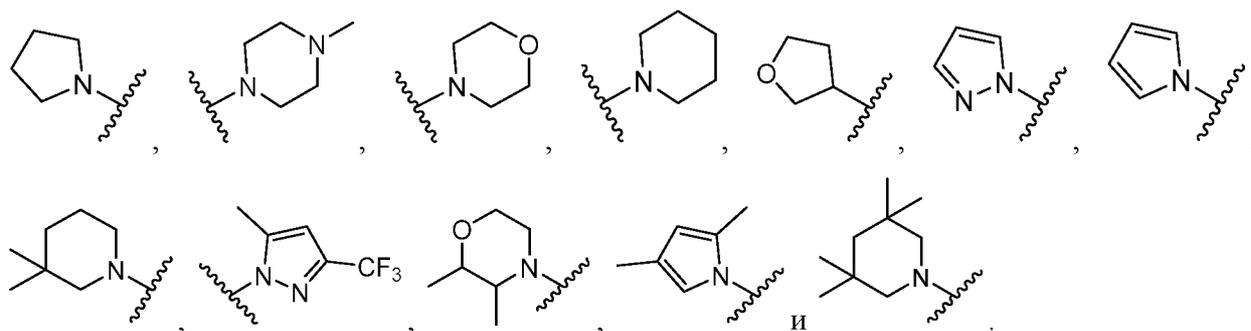
[0144] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), А выбран из фенила; пиридина; индана; хромана;

бензодиоксила; 2,3-дигидробензофурана; хинолина; 1,2,3,4-тетрагидронафталина; нафталина; хиноксалина; 2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-инден]; и пиразол; каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена; $-OR^{17}$; C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена; и C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и =O.

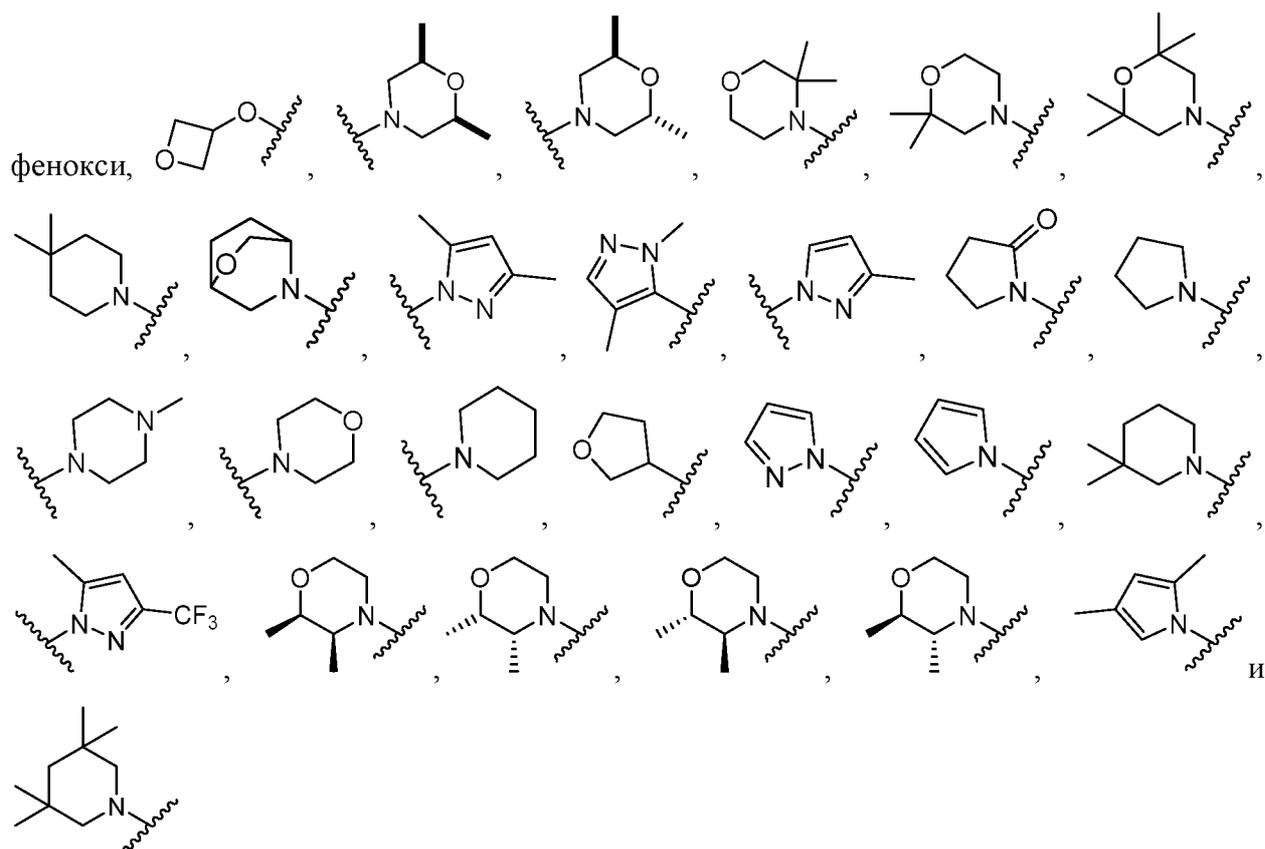
[0145] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), А выбран из фенила; пиридина; индана; хромана; бензодиоксила; 2,3-дигидробензофурана; хинолина; 1,2,3,4-тетрагидронафталина; нафталина; хиноксалина; 2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-инден]; и пиразол; каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена, $-OR^{17}$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, где каждый C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и =O.

[0146] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), А выбран из фенила; пиридина; индана; хромана; бензодиоксила; 2,3-дигидробензофурана; хинолина; 1,2,3,4-тетрагидронафталина; нафталина; хиноксалина; 2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-инден]; и пиразола; каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена, гидроксила, метокси, трифторметила, пропила, циклопропила,





[0147] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), А выбраны из фенила; пиридин; индан; хроман; бензодиоксол; 2,3-дигидробензофуран; хинолин; 1,2,3,4-тетрагидронафталин; нафталин; хиноксалин; 2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-инден]; и пиразол; каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена, гидроксила, метокси, трифторметила, пропила, циклопропила, циклопентила, фенила,



[0148] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), С₃₋₁₂ карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в А выбран из моноциклического С₃₋₆ карбоцикла и 3-7-членного моноциклического гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, $-\text{OR}^{17}$, $-\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{17}$,
 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$,
 $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{17})$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{17}$,
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$ и $-\text{CN}$;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-\text{OR}^{17}$, $-\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{17})$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{17}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $-\text{CN}$; и

C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $=\text{O}$.

[0149] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в А выбран из моноциклического C_{3-6} карбоцикла и 3-7-членного моноциклического гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, $-\text{OR}^{17}$, $-\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{17}$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$ и $-\text{CN}$;

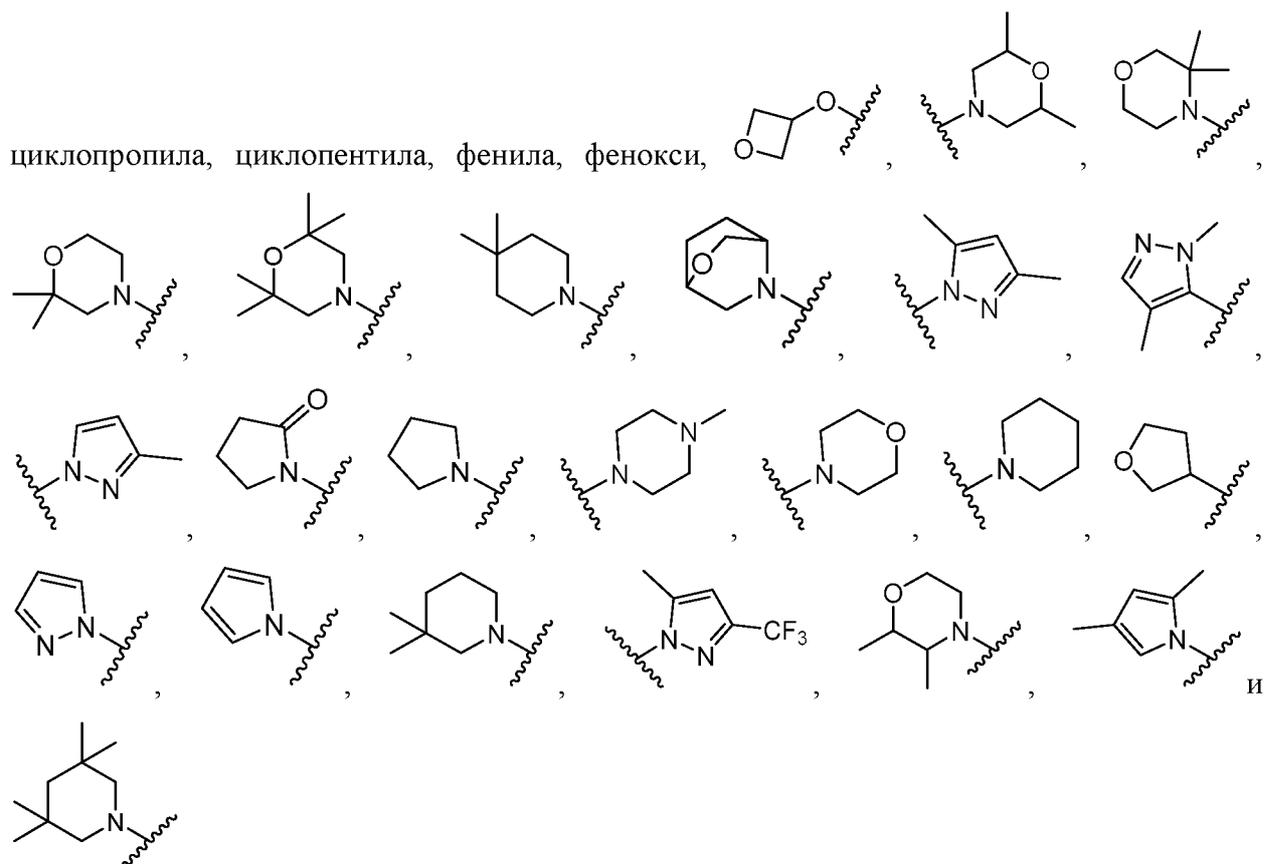
C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-\text{OR}^{17}$, $-\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{17})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{17})\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $-\text{CN}$; и

C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $=\text{O}$.

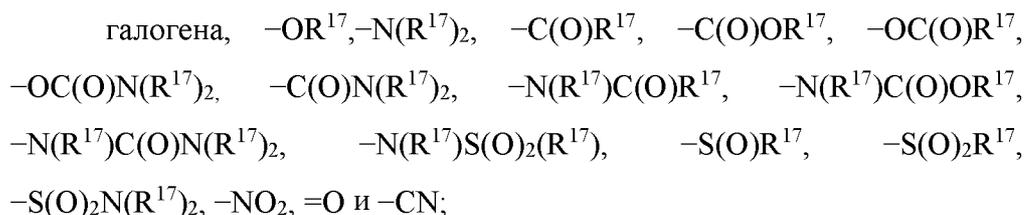
[0150] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в А выбран из моноциклического C_{3-6} карбоцикла и 3-7-членного моноциклического гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена, $-\text{OR}^{17}$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10}

карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, где каждый C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и =O.

[0151] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в А выбран из моноциклического C_{3-6} карбоцикла и 3-7-членного моноциклического гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена, гидроксила, метокси, трифторметила, пропила,



[0152] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в А выбран из фенила, пиридина и пирозола, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:



C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, -

$C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-OC(O)N(R^{17})_2$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$,
 $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)R^{17}$,
 $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, $=O$, $-CN$; и

C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $=O$.

[0153] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в А выбран из фенила, пиридина и пиразола, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$,
 $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-NO_2$, $=O$ и $-CN$;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$,

$-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-NO_2$, $=O$, $-CN$; и

C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $=O$.

[0154] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в А выбран из фенила, пиридина и пиразола, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена, $-OR^{17}$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, где каждый C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $=O$.

[0155] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в А выбран из фенила, пиридина и пиразола, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена, гидроксила, метокси,

[0157] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), C₃₋₁₂ карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в А выбран из полициклического C₇₋₁₂ карбоцикла и 7-12-членного полициклического гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, -OR¹⁷, -N(R¹⁷)₂, -C(O)R¹⁷, -C(O)OR¹⁷, -OC(O)R¹⁷, -C(O)N(R¹⁷)₂, -N(R¹⁷)C(O)R¹⁷, -NO₂, =O и -CN;

C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -OR¹⁷, -N(R¹⁷)₂, -C(O)R¹⁷,

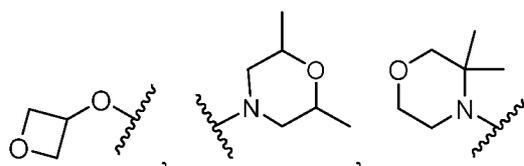
-C(O)OR¹⁷, -OC(O)R¹⁷, -C(O)N(R¹⁷)₂, -N(R¹⁷)C(O)R¹⁷, -NO₂, =O, -CN; и

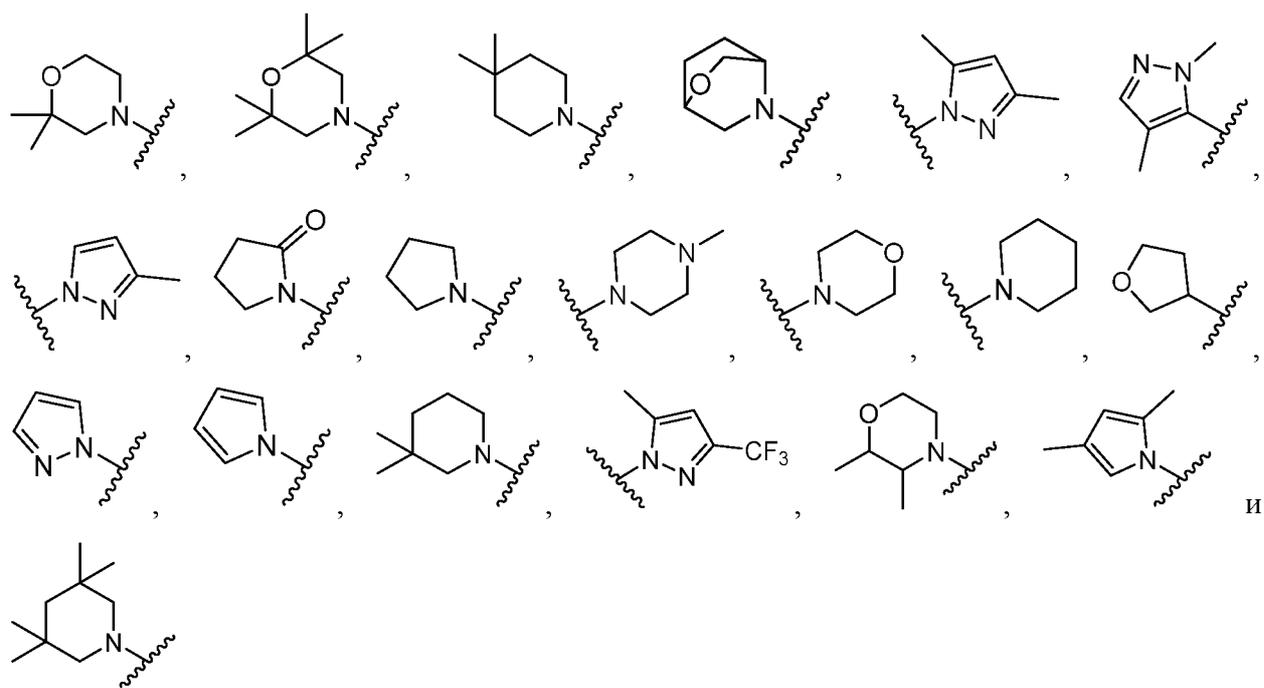
C₃₋₁₀ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила и =O.

[0158] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), C₃₋₁₂ карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в А выбран из полициклического C₇₋₁₂ карбоцикла и 7-12-членного полициклического гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена, -OR¹⁷, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₁₀ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, где каждый C₃₋₁₀ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила и =O.

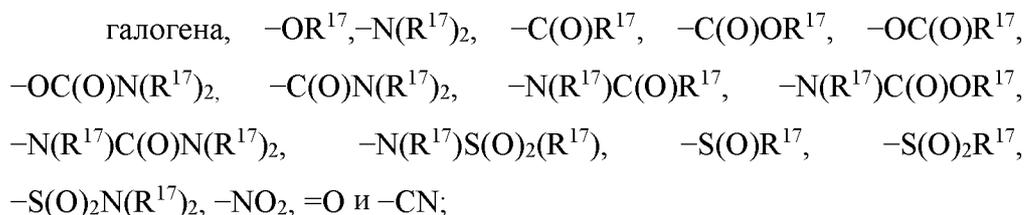
[0159] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), C₃₋₁₂ карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в А выбран из полициклического C₇₋₁₂ карбоцикла и 7-12-членного полициклического гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена, гидроксила, метокси, трифторметила, пропила,

циклопропила, циклопентила, фенила, фенокси,





[0160] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), C₃₋₁₂ карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в А выбран из индана; хромана; бензодиоксила; 2,3-дигидробензофурана; хинолина; 1,2,3,4-тетрагидронафталина; нафталина; хиноксалина; и 2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-инден]; каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:



C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-OC(O)N(R^{17})_2$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, =O, $-CN$; и

C₃₋₁₀ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила и =O.

[0161] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), C₃₋₁₂ карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в А выбран из индана; хромана; бензодиоксида; 2,3-дигидробензофурана; хинолина; 1,2,3,4-тетрагидронафталина; нафталина; хиноксалина; и 2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-инден]; каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галоген, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-NO_2$, $=O$ и $-CN$;

C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$,

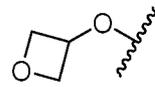
$-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-NO_2$, $=O$, $-CN$; и

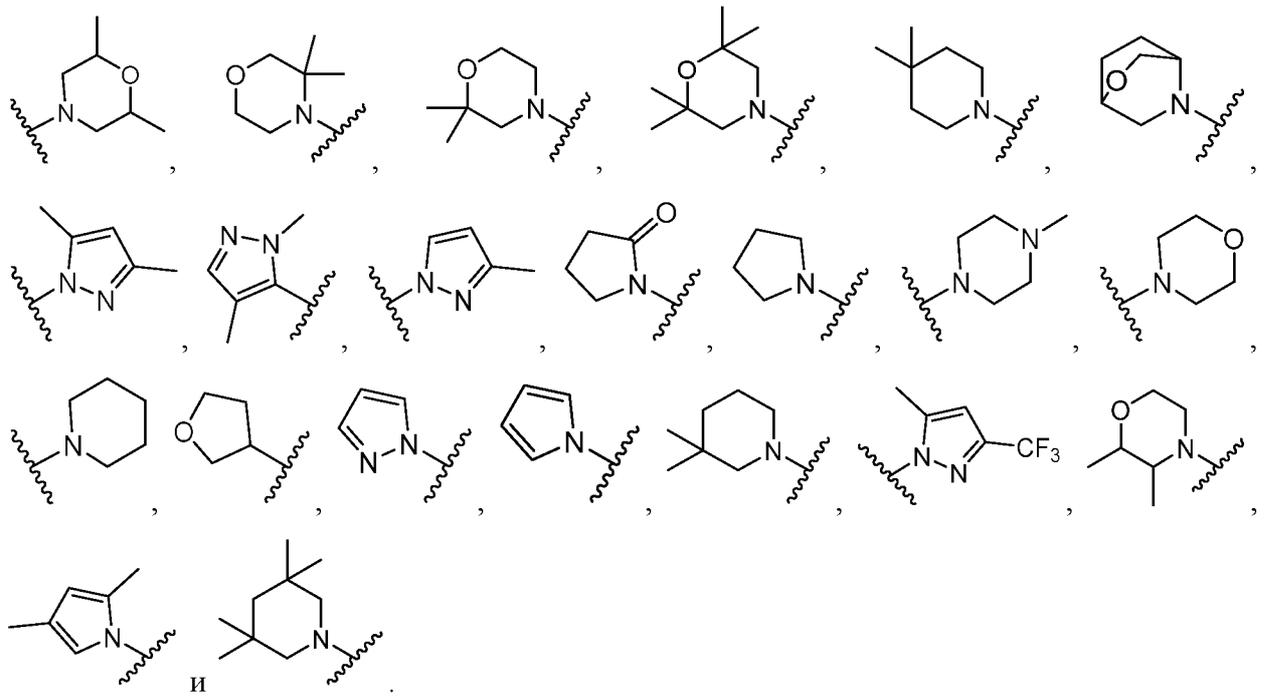
C₃₋₁₀ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила и $=O$.

[0162] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), C₃₋₁₂ карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в А выбран из индана; хромана; бензодиоксида; 2,3-дигидробензофурана; хинолина; 1,2,3,4-тетрагидронафталина; нафталина; хиноксалина; и 2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-инден]; каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена, $-OR^{17}$, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₁₀ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, где каждый C₃₋₁₀ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила и $=O$.

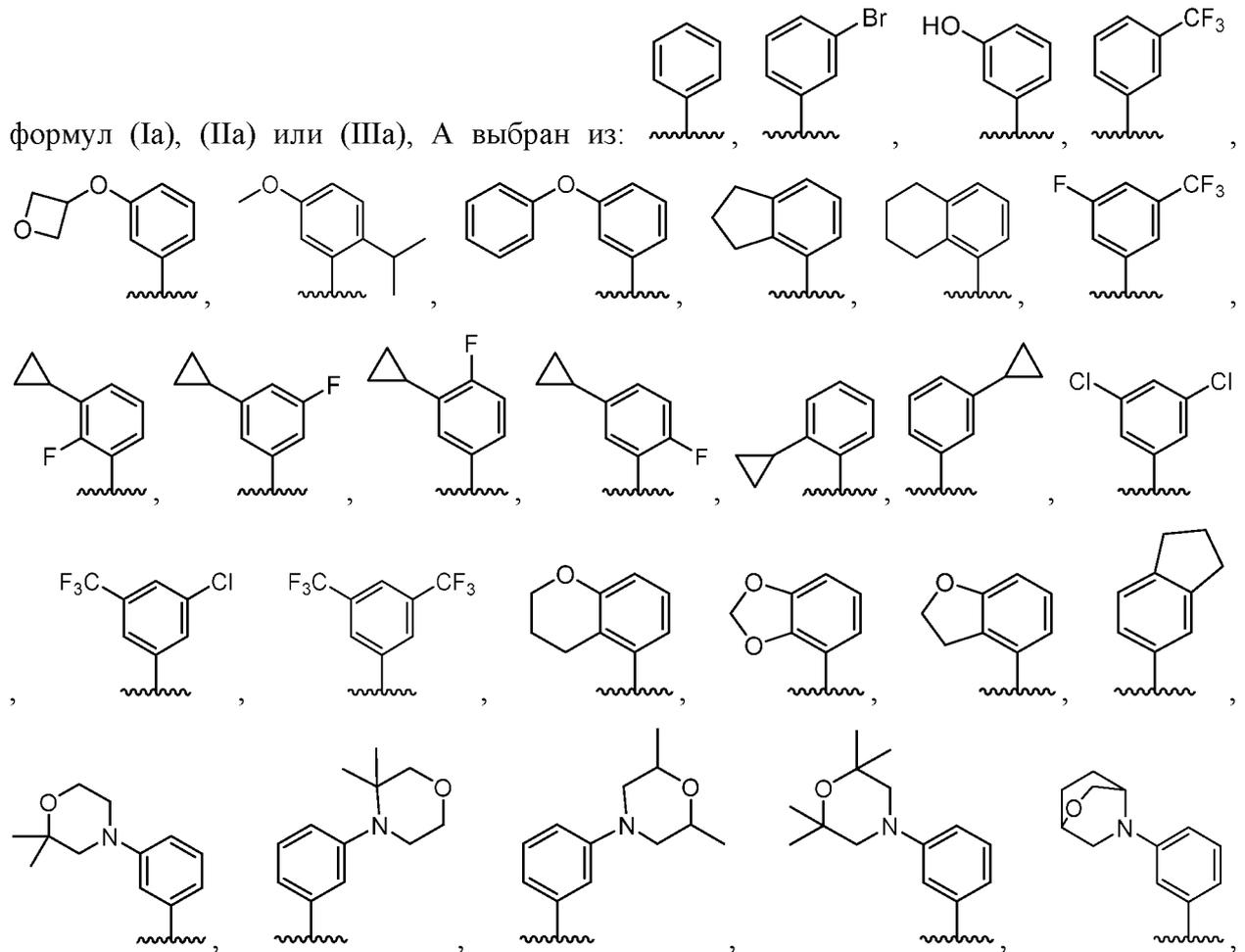
[0163] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), C₃₋₁₂ карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в А выбран из индана; хромана; бензодиоксида; 2,3-дигидробензофурана; хинолина; 1,2,3,4-тетрагидронафталина; нафталина; хиноксалина; и 2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-инден]; каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена, гидроксила, метокси,

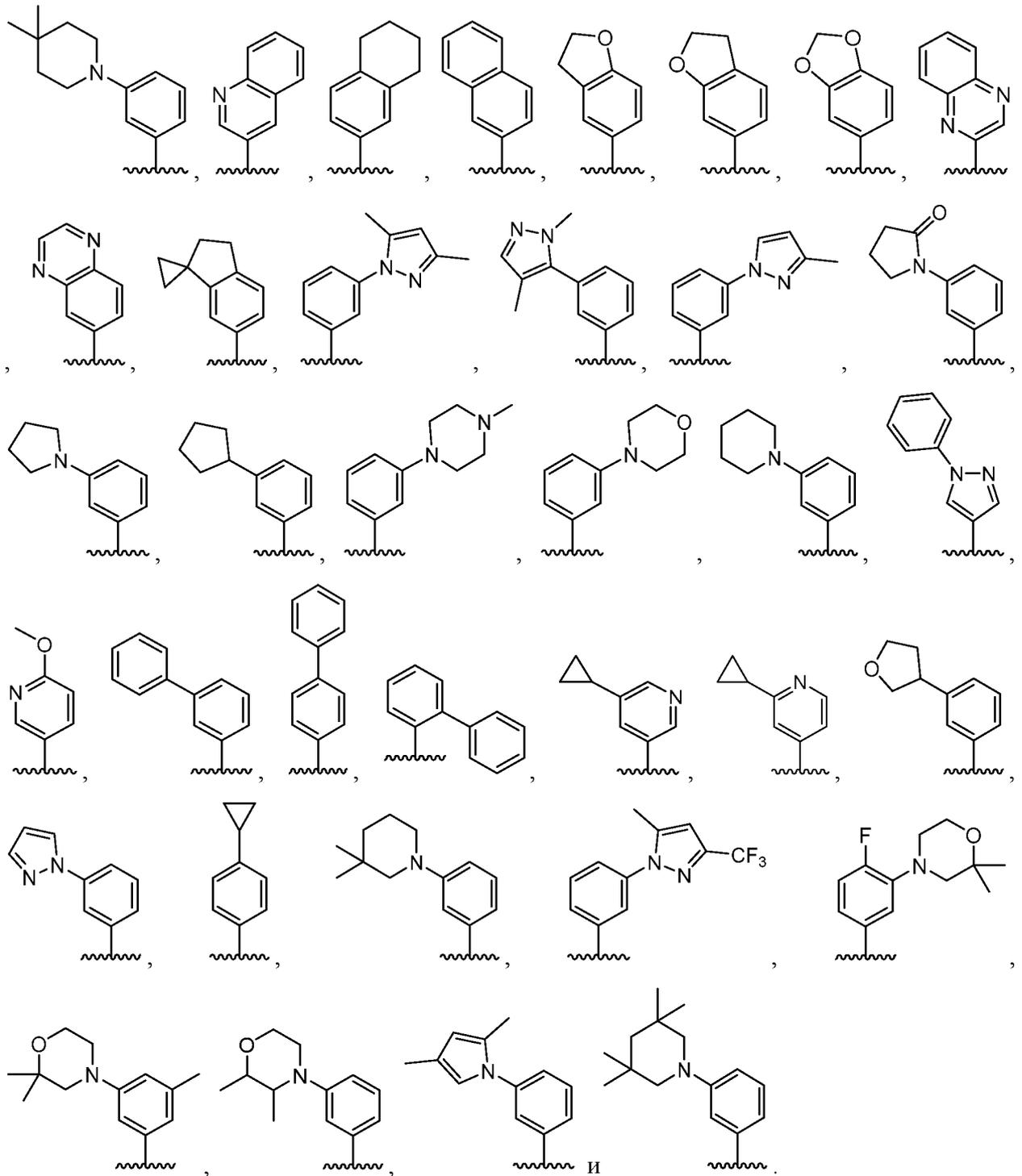
трифторметила, пропила, циклопропила, циклопентила, фенила, фенокси,



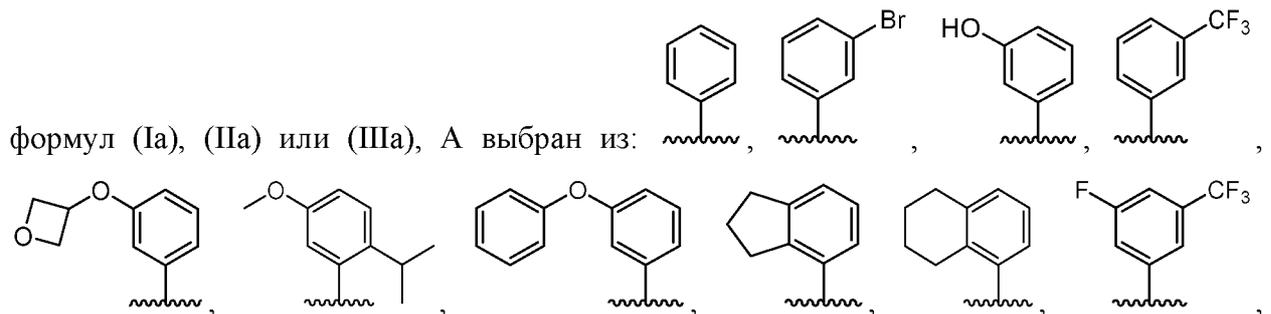


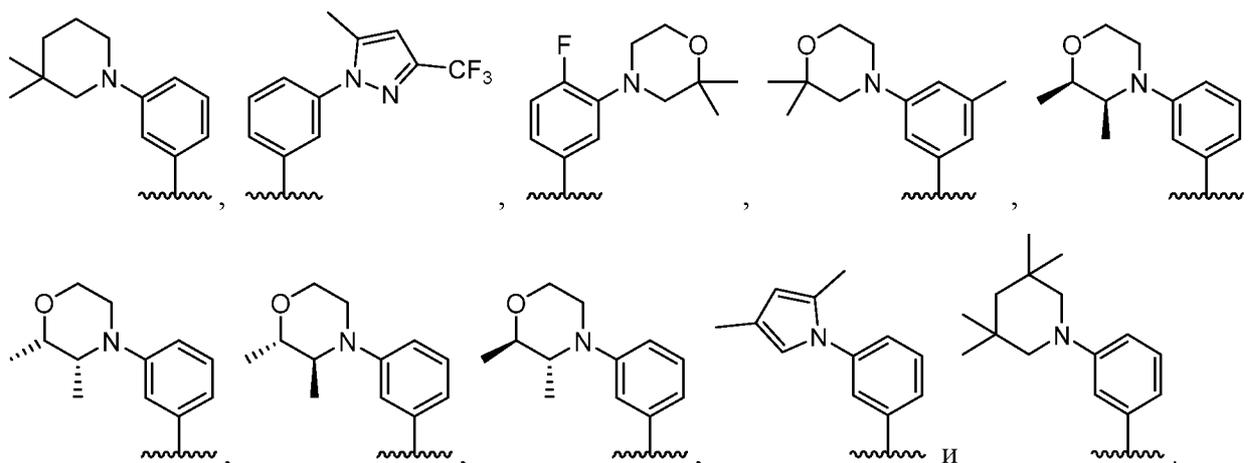
[0164] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли





[0165] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли





[0166] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), В выбран из (I), когда А выбран из (ii), или В выбран из (II), когда А выбран из (i):

(I) водорода, галогена и $-\text{CN}$, или В и R^7 объединены вместе с образованием C_{3-6} карбоцикла или 3-6-членного гетероцикла;

(II) $-\text{OR}^{18}$, $-\text{SR}^{18}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{18})$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$ и $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{18})_2$;

C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{SR}^{18}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{18})$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{18})$, $-\text{N}_3$ и $-\text{CN}$;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{SR}^{18}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{18})$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{18})$, $-\text{N}_3$, $-\text{CN}$, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла,

где каждый C_{3-6} карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и =O; и

C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и =O.

[0167] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), В выбран из (I), когда А выбран из (ii), или В выбран из (II), когда А выбран из (i):

(I) водорода, галогена и $-CN$, или В и R^7 объединены вместе с образованием C_{3-6} карбоцикла или 3-6-членного гетероцикла;

(II) $-OR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-OC(O)R^{18}$, $-OC(O)N(R^{18})_2$, $-C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(O)R^{18}$, $-N(R^{18})C(O)OR^{18}$, $-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$, $-S(O)_2R^{18}$ и $-S(O)_2N(R^{18})_2$;

C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, $-OR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-OC(O)R^{18}$, $-OC(O)N(R^{18})_2$, $-C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(O)R^{18}$, $-N(R^{18})C(O)OR^{18}$, $-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$, $-S(O)R^{18}$, $-S(O)_2R^{18}$, $-S(O)_2N(R^{18})_2$, =O и $-CN$;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, $-OR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-OC(O)R^{18}$, $-OC(O)N(R^{18})_2$, $-C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(O)R^{18}$, $-N(R^{18})C(O)OR^{18}$, $-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$, $-S(O)R^{18}$, $-S(O)_2R^{18}$, $-S(O)_2N(R^{18})_2$, =O-CN, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла,

где каждый C_{3-6} карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или

несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила и =O; и

C₃₋₁₀ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых обязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила и =O.

[0168] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), В выбран из (I), когда А выбран из (ii), или В выбран из (II), когда А выбран из (i):

(I) водорода и галогена;

(II) $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-OC(O)N(R^{18})_2$, $-C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(O)R^{18}$, $-N(R^{18})C(O)OR^{18}$, $-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$;

C₃₋₁₂ карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых обязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, $-OR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(O)R^{18}$, $-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$, $-S(O)_2R^{18}$, =O и -CN;

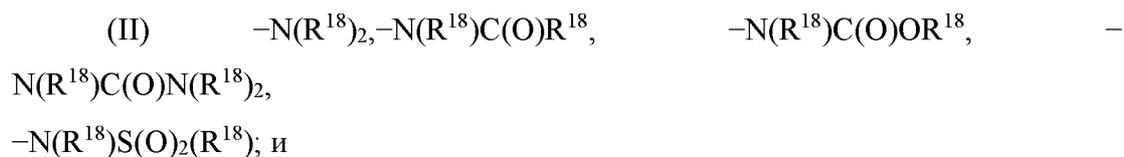
C₁₋₆ алкила, обязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, $-OR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(O)R^{18}$, $-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$, $-S(O)_2R^{18}$, =O, -CN и C₃₋₆ карбоцикла, обязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила и =O; и

C₃₋₁₀ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых обязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила и =O.

[0169] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), В выбран из (I), когда А выбран из (ii), или В выбран из (II), когда А выбран из (i):

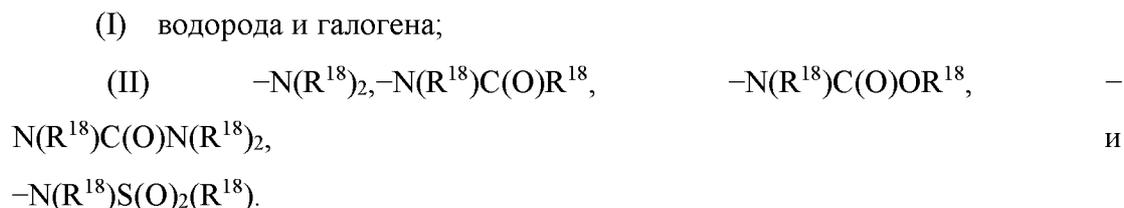
(I) водорода и галогена;



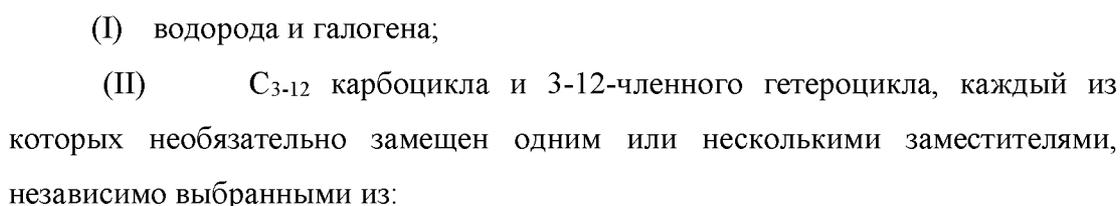
C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена; $-OR^{18}$; C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{18}$ и C_{3-6} карбоцикла; и C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила.

[0170] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), В выбран из (I), когда А выбран из (ii), или В выбран из (II), когда А выбран из (i):



[0171] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), В выбран из (I), когда А выбран из (ii), или В выбран из (II), когда А выбран из (i):



галогена; $-OR^{18}$; C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{18}$ и C_{3-6} карбоцикла; и C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила.

[0172] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), В выбран из водорода, галогена и $-CN$, или В и R^7 объединены вместе с образованием C_{3-6} карбоцикла или 3-6-членного гетероцикла. Согласно некоторым вариантам осуществления, В выбран из водорода и галогена, или В и R^7

объединены вместе с образованием C_{3-6} карбоцикла или 3-6-членного гетероцикла. Согласно некоторым вариантам осуществления, В выбран из водорода и галогена, или В и R^7 объединены вместе с образованием C_{3-6} карбоцикла. Согласно некоторым вариантам осуществления, В выбран из водорода, галогена и -CN. Согласно некоторым вариантам осуществления, В выбран из водорода и галогена. Согласно некоторым вариантам осуществления, В выбран из водорода и галогена. Согласно некоторым вариантам осуществления, В выбран из водорода. Согласно некоторым вариантам осуществления, В выбран из галоген. Согласно некоторым вариантам осуществления, В и R^7 объединены вместе с образованием C_{3-6} карбоцикла.

[0173] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), В выбран из C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями.

[0174] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), каждый C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в В необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, $-OR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$ и $=O$;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $=O$, $-CN$, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где каждый C_{3-6} карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $=O$; и

C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $=O$.

[0175] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), каждый C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в В необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена; OR^{18} ; C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, OR^{18} и C_{3-6} карбоцикла; и C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, где каждый C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила.

[0176] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), В выбран из C₃₋₁₂ карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, $-OR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, =O и $-CN$;

C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{18}$, $-SR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, =O, $-CN$, C₃₋₆ карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где каждый C₃₋₆ карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила и =O; и

C₃₋₁₀ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила и =O

[0177] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), В выбран из C₃₋₁₂ карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена; $-OR^{18}$; C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{18}$ и C₃₋₆ карбоцикла; и C₃₋₁₀ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, где каждый C₃₋₁₀ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁₋₄ алкила. Согласно некоторым вариантам осуществления, В выбран из C₃₋₁₂ карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена; C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и C₃₋₆ карбоцикла; и C₃₋₁₀ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, где каждый C₃₋₁₀ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁₋₄ алкила.

[0178] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), R¹⁸ в каждом случае независимо выбран из:

водорода;

C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, $-OR^{22}$, $-SR^{22}$, $-N(R^{22})_2$, $-C(O)R^{22}$, $-C(O)OR^{22}$, $-OC(O)R^{22}$,

$-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{22})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{22})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{22})\text{C}(\text{O})\text{R}^{22}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{22})$, $-\text{N}_3$,
 $-\text{CN}$, C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членной гетероцикла,

где каждый из C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла обязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-\text{OR}^{22}$, $-\text{SR}^{22}$ и $-\text{N}(\text{R}^{22})_2$; и

C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых обязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила.

[0179] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), R^{18} в каждом случае независимо выбран из: водорода; C_{1-6} алкила, обязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{3-6} карбоцикла; и C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых обязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила.

[0180] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), R^{22} в каждом случае независимо выбран из:

водорода;

C_{1-4} алкила, обязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где каждый C_{3-6} карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл обязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галоген C_{1-4} алкила и $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{23})_2$; и

C_{3-6} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых обязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси и $=\text{O}$; и R^{23} в каждом случае независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила.

[0181] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), R^{22} в каждом случае независимо выбран из водорода, C_{1-4} алкила, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где каждый C_{3-6} карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл обязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси; и R^{23} в каждом случае независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила.

[0182] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), C₃₋₁₂ карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в В выбран из фенила; пиридинила, нафтила; 1,2,3,4-тетрагидронафталиа; индана; 7-азаиндола; индазола; и хромана; каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями.

[0183] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), C₃₋₁₂ карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в В выбран из моноциклического C₃₋₆ карбоцикла и 3-7-членного моноциклического гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями. Согласно некоторым вариантам осуществления, В выбран из фенила и пиридинила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями.

[0184] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), В выбран из бициклического C₆₋₁₂ карбоцикла и бициклического 6-12-членного бициклического гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями. Согласно некоторым вариантам осуществления, В выбран из нафтила; 1,2,3,4-тетрагидронафталиа; индана; 7-азаиндола; индазола; и хромана; каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями.

[0185] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), один или несколько необязательных заместителей в В независимо выбраны из:

галогена, -OR¹⁸, -SR¹⁸, -N(R¹⁸)₂, -C(O)R¹⁸, -C(O)OR¹⁸, -OC(O)R¹⁸, -OC(O)N(R¹⁸)₂, -C(O)N(R¹⁸)₂, -N(R¹⁸)C(O)R¹⁸, -N(R¹⁸)C(O)OR¹⁸, -N(R¹⁸)C(O)N(R¹⁸)₂, -N(R¹⁸)C(S)N(R¹⁸)₂, -N(R¹⁸)S(O)₂(R¹⁸), -S(O)R¹⁸, -S(O)₂R¹⁸, -S(O)₂N(R¹⁸)₂, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁸), -N₃ и -CN;

C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, -OR¹⁸, -SR¹⁸, -N(R¹⁸)₂, -C(O)R¹⁸, -C(O)OR¹⁸, -OC(O)R¹⁸, -OC(O)N(R¹⁸)₂, -C(O)N(R¹⁸)₂, -N(R¹⁸)C(O)R¹⁸, -N(R¹⁸)C(O)OR¹⁸, -N(R¹⁸)C(O)N(R¹⁸)₂, -N(R¹⁸)C(S)N(R¹⁸)₂, -N(R¹⁸)S(O)₂(R¹⁸), -S(O)R¹⁸, -S(O)₂R¹⁸, -S(O)₂N(R¹⁸)₂, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁸), -N₃, -CN, C₃₋₆ карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла,

где каждый C_{3-6} карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $=O$; и

C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $=O$.

[0186] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), один или несколько необязательных заместителей в В независимо выбраны из:

галогена, $-OR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $=O$ и $-CN$;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{18}$, $-SR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $=O$, $-CN$, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где каждый C_{3-6} карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $=O$; и

C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $=O$.

[0187] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), один или несколько необязательных заместителей в В независимо выбраны из

галогена и $-OR^{18}$;

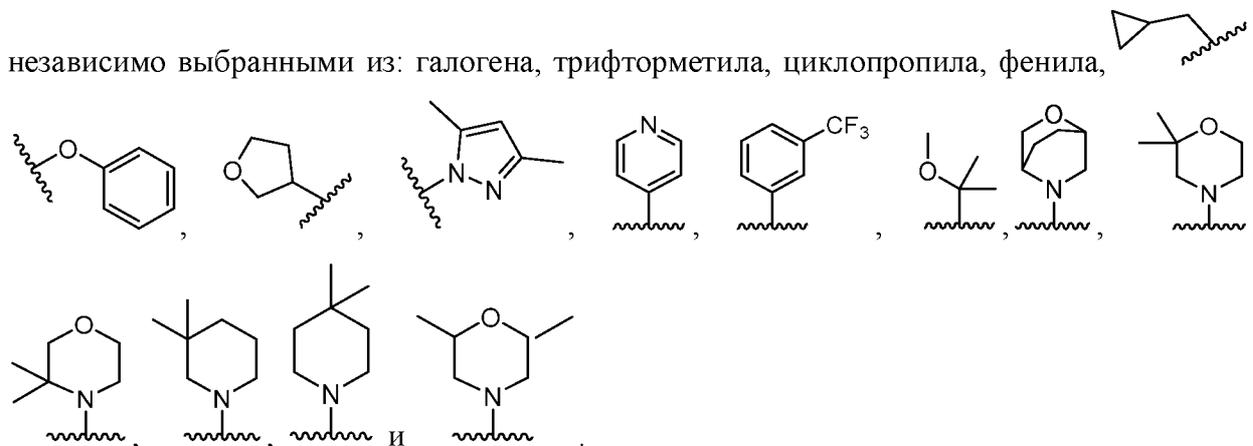
C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, OR^{18} и C_{3-6} карбоцикла; и

C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, где каждый C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила.

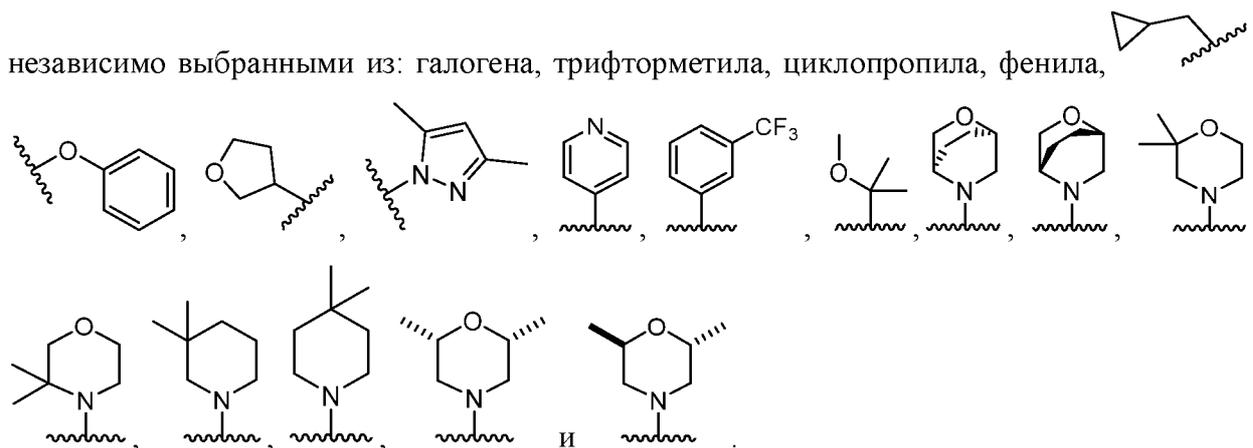
[0188] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), В выбран из C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена; $-OR^{18}$; C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{18}$ и C_{3-6}

карбоцикла; и C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, где каждый C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила; где R^{18} в каждом случае независимо выбран из: водорода, C_{1-6} алкила и C_{3-10} карбоцикла, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила.

[0189] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), В выбран из C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена, трифторметила, циклопропила, фенила,



[0190] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), В выбран из C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена, трифторметила, циклопропила, фенила,



[0191] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), В выбран из фенила; пиридина; нафтила; 1,2,3,4-тетрагидронафталила; индана; 7-азаиндола; индазола; и хромана; каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$ и $=\text{O}$;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $=\text{O}$, $-\text{CN}$, C_{3-6} карбоциклам и 3-6-членного гетероцикла, где каждый C_{3-6} карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $=\text{O}$; и

C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $=\text{O}$.

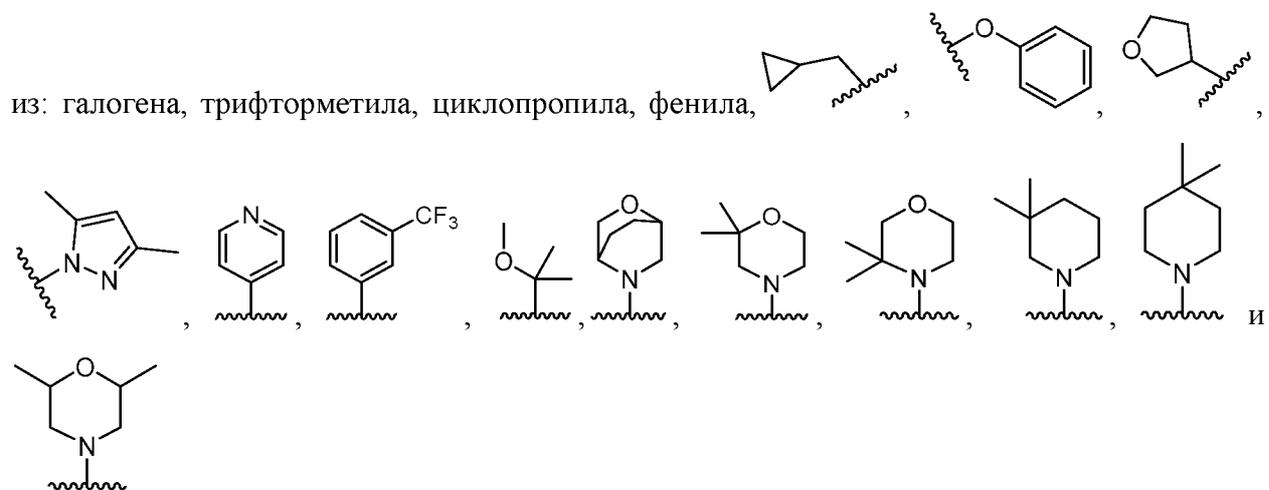
[0192] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), В выбран из фенила; пиридинила, нафтила; 1,2,3,4-тетрагидронафталина; индана; 7-азаиндола; индазола; и хромана; каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена; $-\text{OR}^{18}$; C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-\text{OR}^{18}$ и C_{3-6} карбоцикла; и C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл, где каждый C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила.

[0193] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), В выбран из фенила; пиридинила, нафтила; 1,2,3,4-тетрагидронафталина; индана; 7-азаиндола; индазола; и хромана; каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена; C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{3-6} карбоцикла; и C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, где каждый C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила.

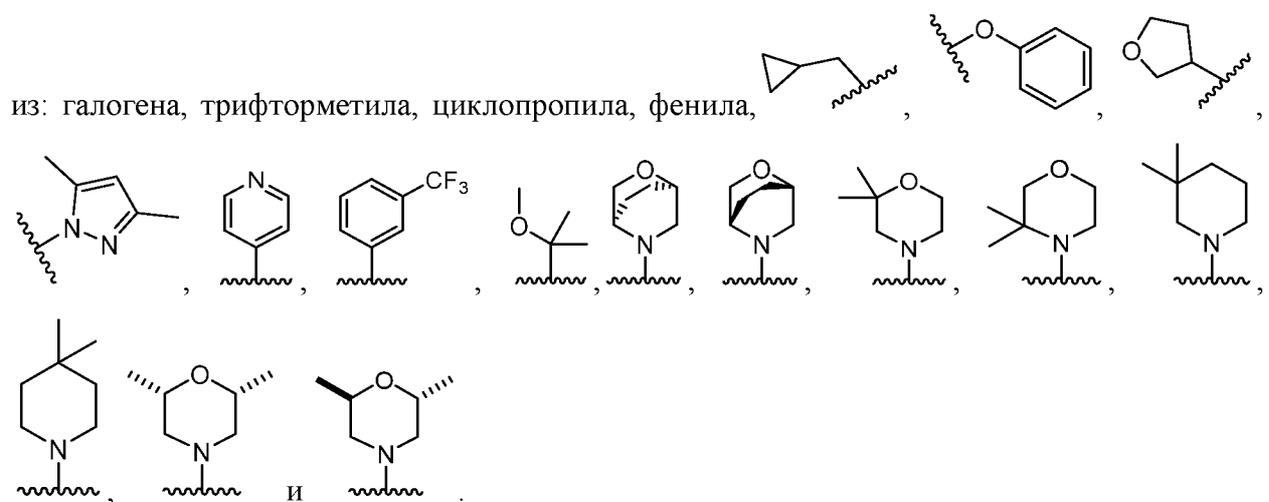
[0194] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), В выбран из фенила; пиридинила, нафтила; 1,2,3,4-тетрагидронафталина; индана; 7-азаиндола; индазола; и хромана; каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена; $-\text{OR}^{18}$; C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-\text{OR}^{18}$ и C_{3-6} карбоцикла; и C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, где каждый C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный

гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила; где R^{18} в каждом случае независимо выбран из: водорода, C_{1-6} алкила и C_{3-10} карбоцикла, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила.

[0195] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), В выбран из фенила; пиридинила, нафтила; 1,2,3,4-тетрагидронафталина; индана; 7-азаиндола; индазола; и хромана; каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными



[0196] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), В выбран из фенила; пиридинила, нафтила; 1,2,3,4-тетрагидронафталина; индана; 7-азаиндола; индазола; и хромана; каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными



[0197] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в В выбран из моноциклического C_{3-6} карбоцикла и 3-7-членного моноциклического гетероцикла,

каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, и $=\text{O}$;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $=\text{O}$, $-\text{CN}$, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где каждый C_{3-6} карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $=\text{O}$; и

C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $=\text{O}$.

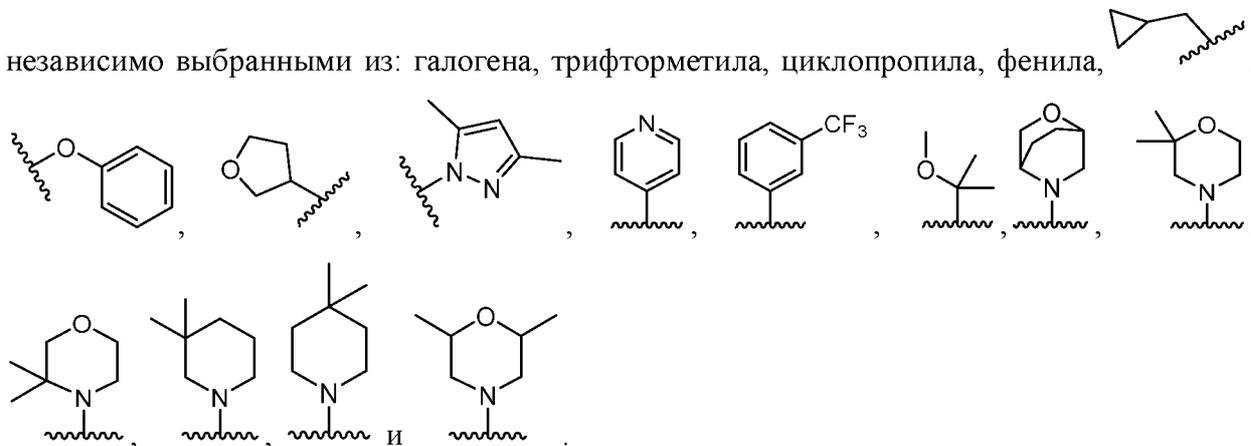
[0198] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в В выбран из моноциклического C_{3-6} карбоцикла и 3-7-членного моноциклического гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена; $-\text{OR}^{18}$; C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-\text{OR}^{18}$ и C_{3-6} карбоцикла; и C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, где каждый C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила.

[0199] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в В выбран из моноциклического C_{3-6} карбоцикла и 3-7-членного моноциклического гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранным из галогена; C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{3-6} карбоцикла; и C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, где каждый C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила.

[0200] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в В выбран из моноциклического C_{3-6} карбоцикла и 3-7-членного моноциклического гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена; $-\text{OR}^{18}$; C_{1-6} алкила, необязательно замещенного

одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{18}$ и C_{3-6} карбоцикла; и C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, где каждый C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила; где R^{18} в каждом случае независимо выбран из: водорода, C_{1-6} алкила и C_{3-10} карбоцикла, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила.

[0201] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в В выбран из моноциклического C_{3-6} карбоцикла и 3-7-членного моноциклического гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена, трифторметила, циклопропила, фенила,



[0202] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), В выбран из фенила и пиридинила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, $-OR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, и $=O$;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $=O$, $-CN$, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где каждый C_{3-6} карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $=O$; и

C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $=O$.

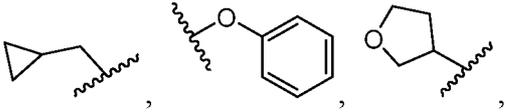
[0203] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), В выбран из фенила и пиридинила, каждый из которых

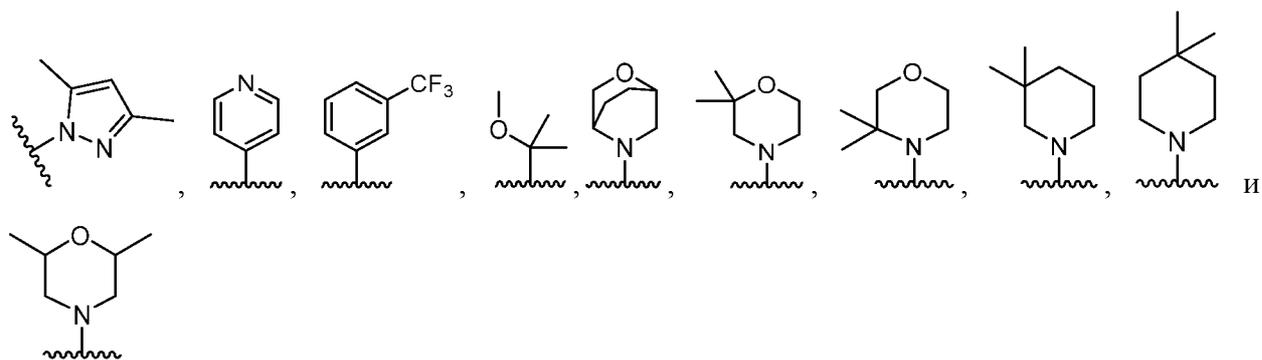
необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена; $-OR^{18}$; C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{18}$ и C_{3-6} карбоцикла; и C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, где каждый C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила.

[0204] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), В выбран из фенила и пиридинила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранным из галогена; C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{3-6} карбоцикла; и C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл, где каждый C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила.

[0205] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), В выбран из фенила и пиридинила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена; $-OR^{18}$; C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{18}$ и C_{3-6} карбоцикла; и C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, где каждый C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила; где R^{18} в каждом случае независимо выбран из: водорода, C_{1-6} алкила и C_{3-10} карбоцикла, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила.

[0206] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), В выбран из фенила и пиридинила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными

из: галогена, трифторметила, циклопропила, фенила,  ,



[0207] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), В выбран из бициклического C₆₋₁₂ карбоцикла и бициклического 6-12-членного бициклического гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, $-OR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, и $=O$;

C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $=O$, $-CN$, C₃₋₆ карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где каждый C₃₋₆ карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила и $=O$; и

C₃₋₁₀ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила и $=O$.

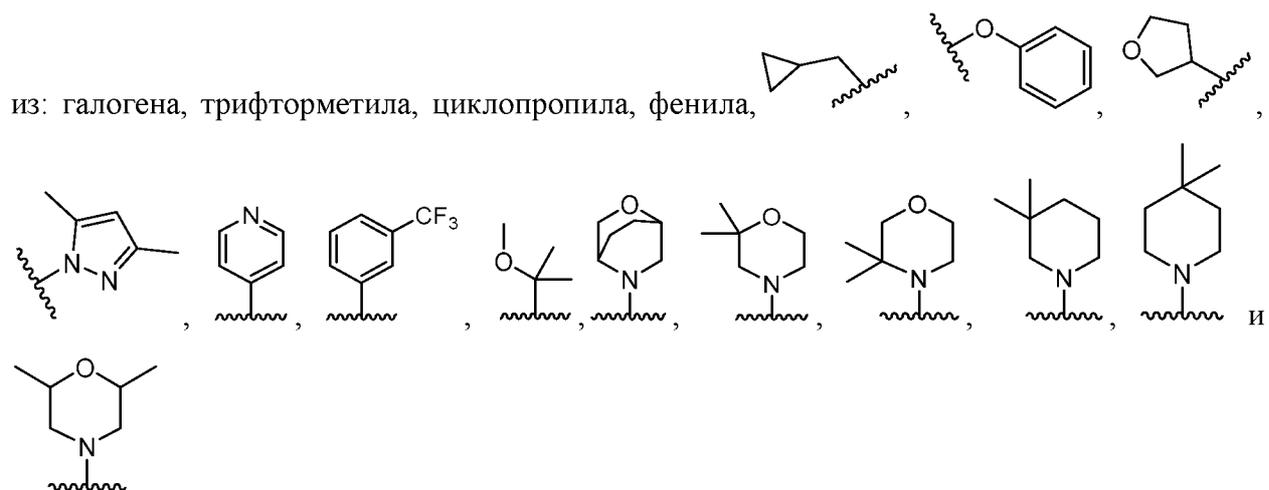
[0208] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), В выбран из бициклического C₆₋₁₂ карбоцикла и бициклического 6-12-членного бициклического гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена; $-OR^{18}$; C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{18}$ и C₃₋₆ карбоцикла; и C₃₋₁₀ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, где каждый C₃₋₁₀ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁₋₄ алкила.

[0209] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), В выбран из бициклического C₆₋₁₂ карбоцикла и бициклического 6-12-членного бициклического гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными

из галогена; C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и C₃₋₆ карбоцикла; и C₃₋₁₀ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, где каждый C₃₋₁₀ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁₋₄ алкила.

[0210] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), В выбран из бициклического C₆₋₁₂ карбоцикла и бициклического 6-12-членного бициклического гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена; -OR¹⁸; C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -OR¹⁸ и C₃₋₆ карбоцикла; и C₃₋₁₀ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, где каждый C₃₋₁₀ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁₋₄ алкила; где R¹⁸ в каждом случае независимо выбран из: водорода, C₁₋₆ алкила и C₃₋₁₀ карбоцикла, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила.

[0211] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), В выбран из бициклического C₆₋₁₂ карбоцикла и бициклического 6-12-членного бициклического гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными



[0212] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), В выбран из нафтила; 1,2,3,4-тетрагидронафталина; индана; 7-азаиндола; индазола; и хромана; каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, и $=\text{O}$;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $=\text{O}$, $-\text{CN}$, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где каждый C_{3-6} карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $=\text{O}$; и

C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $=\text{O}$.

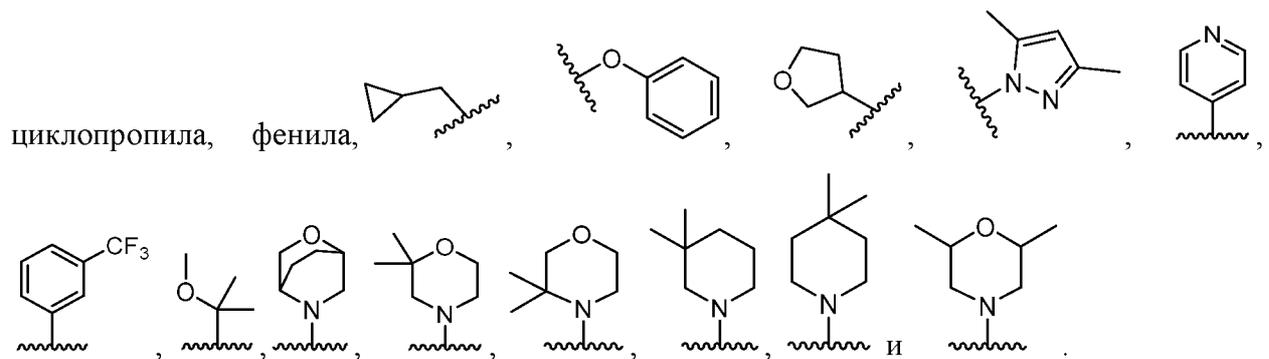
[0213] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), В выбран из нафтила; 1,2,3,4-тетрагидронафталина; индана; 7-азаиндола; индазола; и хромана; каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена; $-\text{OR}^{18}$; C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-\text{OR}^{18}$ и C_{3-6} карбоцикла; и C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, где каждый C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила.

[0214] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), В выбран из нафтила; 1,2,3,4-тетрагидронафталина; индана; 7-азаиндола; индазола; и хромана; каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{3-6} карбоцикла; и C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, где каждый C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила.

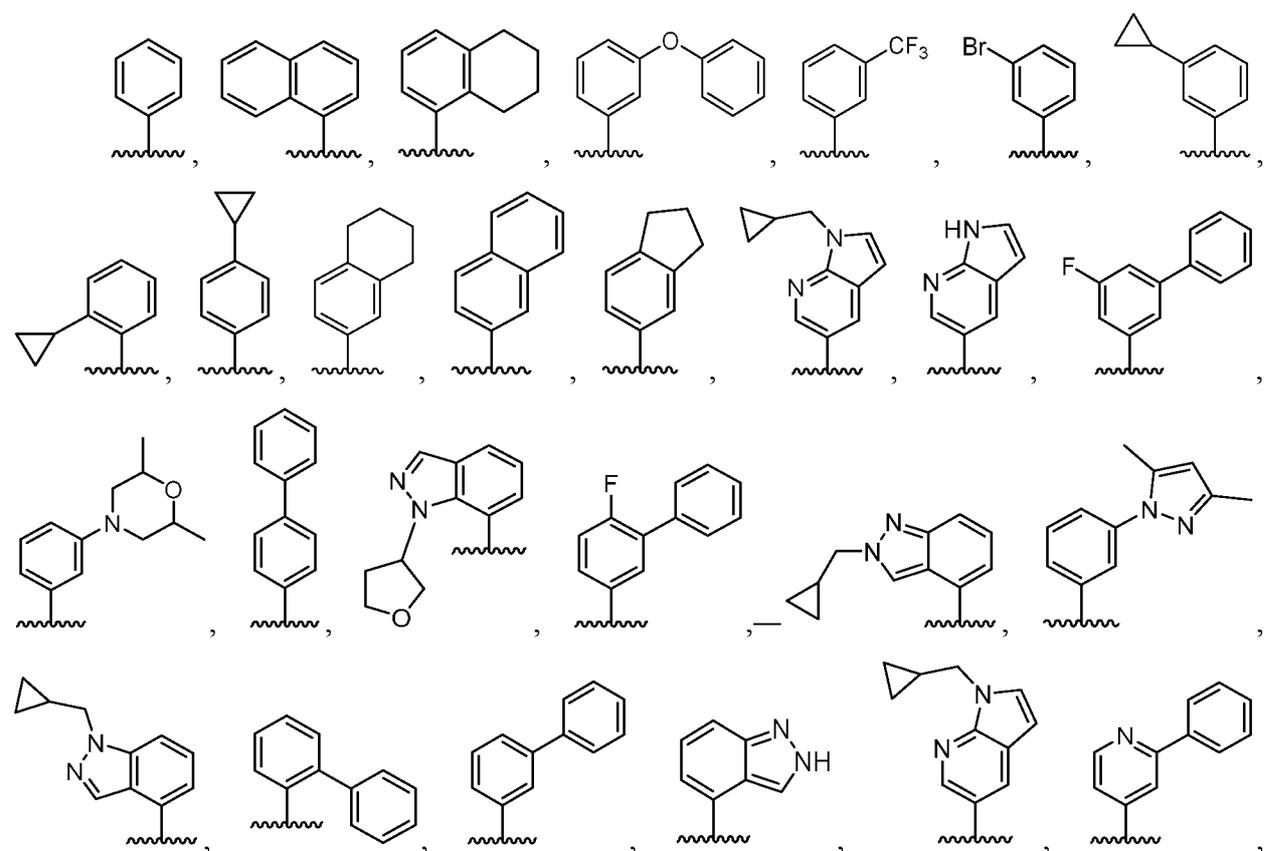
[0215] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), В выбран из нафтила; 1,2,3,4-тетрагидронафталина; индана; 7-азаиндола; индазола; и хромана; каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-\text{OR}^{18}$ и C_{3-6} карбоцикла; и C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, где каждый C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила; где R^{18} в каждом случае независимо выбран из: водорода, C_{1-6} алкила и C_{3-10} карбоцикла, необязательно замещенного одним

или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила.

[0216] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), В выбран из нафтила; 1,2,3,4-тетрагидронафталина; индана; 7-азаиндола; индазола; и хромана; каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена, трифторметила,



[0217] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), В выбран из:



[0221] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), R^{18} в каждом случае независимо выбран из:

водорода;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, $-OR^{22}$, $-SR^{22}$, $-N(R^{22})_2$, $-C(O)R^{22}$, $-C(O)OR^{22}$, $-OC(O)R^{22}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-C(O)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})C(O)R^{22}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{22})$, $-N_3$, $-CN$, C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла,

где каждый из C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{22}$, $-SR^{22}$ и $-N(R^{22})_2$; и

C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{22}$, $-SR^{22}$, $-N(R^{22})_2$, $-C(O)R^{22}$, $-C(O)OR^{22}$, $-OC(O)R^{22}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-C(O)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})C(O)R^{22}$, $-N(R^{22})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{22})C(O)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})C(S)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})S(O)_2(R^{22})$, $-S(O)R^{22}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-S(O)_2N(R^{22})_2$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{22})$, $-N_3$, $-CN$, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла;

где каждый C_{3-6} карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила.

[0222] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), R^{18} в каждом случае независимо выбран из: водорода и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, $-OR^{22}$, $-SR^{22}$, $-N(R^{22})_2$, $-C(O)R^{22}$, $-C(O)OR^{22}$, $-OC(O)R^{22}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-C(O)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})C(O)R^{22}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{22})$, $-N_3$, $-CN$, C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла,

где каждый из C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила,



[0223] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), R^{18} в каждом случае независимо выбран из: водорода и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена, $-\text{OR}^{22}$, $-\text{N}(\text{R}^{22})_2$, $=\text{O}$, $-\text{CN}$, C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла; где каждый C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-6} алкила.

[0224] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), R^{22} в каждом случае независимо выбран из:

водорода;

C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где каждый C_{3-6} карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галоген C_{1-4} алкила и $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{23})_2$; и

C_{3-6} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси и $=\text{O}$; и

R^{23} в каждом случае независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила.

[0225] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), R^{22} в каждом случае независимо выбран из водорода, C_{1-4} алкила, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где каждый C_{3-6} карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси; и R^{23} в каждом случае независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила.

[0226] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), R^{18} в каждом случае независимо выбран из: водорода, C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, где каждый C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл R^{18} необязательно замещен одним или несколькими заместителями. Согласно некоторым вариантам осуществления, каждый C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл R^{18} в каждом случае независимо выбран из водорода; и пирролидина, пиперидина, фенила, индолина, бицикло[2,2,2]октана, циклогексана, тетрагидропирана, пиридина, оксадиазола,

пиримидина, хиначолина, нафталина, хинолина, тиено[3,2-*d*]пиримидина, тиено[2,3-*d*]пиримидина, бензотиазола, индана, оксида тиено[2,3-*d*]пиримидина и циклопропила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями.

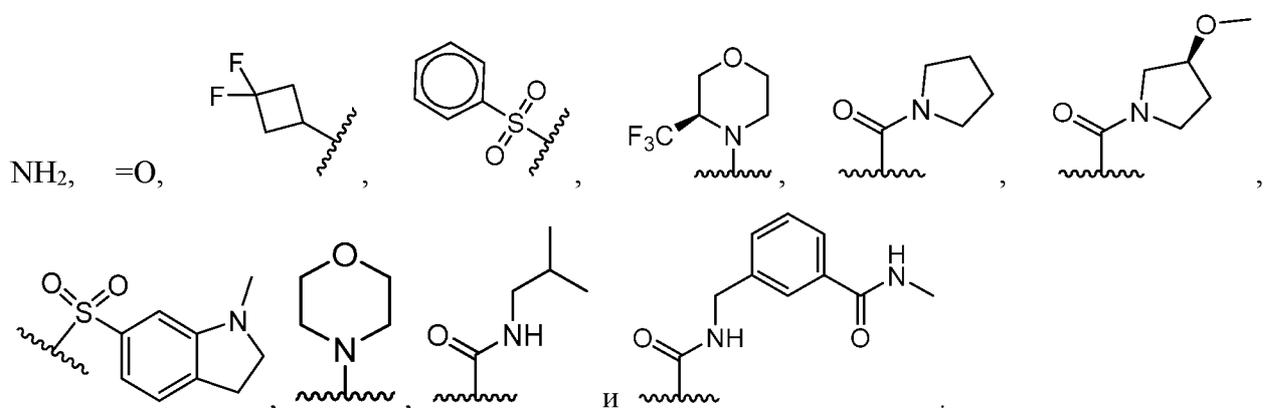
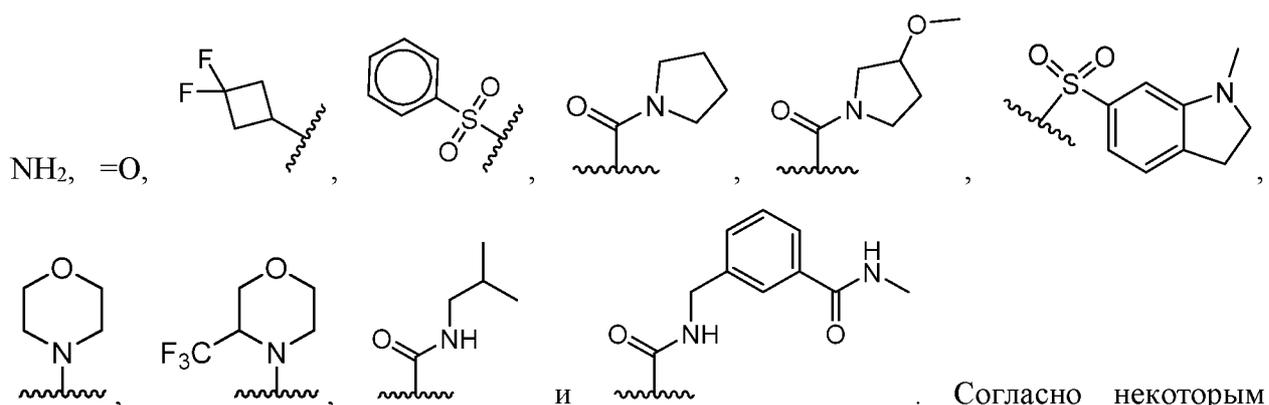
[0227] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), каждый C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл R^{18} в каждом случае независимо выбран из моноциклического C_{3-6} карбоцикла и 3-7-членного моноциклического гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями. Согласно некоторым вариантам осуществления, каждый C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл R^{18} в каждом случае независимо выбраны из пирролидина, пиперидина, фенила, циклогексана, тетрагидропирана, пиридина, оксадиазола, пиримидина и циклопропила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями. Согласно некоторым вариантам осуществления, R^{18} в каждом случае независимо выбран из водорода; и пирролидина, пиперидина, фенила, циклогексана, тетрагидропирана, пиридина, оксадиазола, пиримидина и циклопропила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями.

[0228] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), каждый C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл R^{18} в каждом случае независимо выбран из бициклического C_{6-10} карбоцикла и бициклического 6-10-членного бициклического гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями. Согласно некоторым вариантам осуществления, каждый C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл R^{18} в каждом случае независимо выбран из индолина, бицикло[2,2,2]октана, хиначолина, нафталина, хинолина, тиено[3,2-*d*]пиримидина, тиено[2,3-*d*]пиримидина, бензотиазола, индана и оксида тиено[2,3-*d*]пиримидина, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями. Согласно некоторым вариантам осуществления, R^{18} в каждом случае независимо выбран из водорода; и индолина, бицикло[2,2,2]октана, хиначолина, нафталина, хинолина, тиено[3,2-*d*]пиримидина, тиено[2,3-*d*]пиримидин, бензотиазол, индан и оксида тиено[2,3-*d*]пиримидина, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями.

[0229] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), каждый C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл R^{18} необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{22}$, $-N(R^{22})_2$, $-C(O)R^{22}$, $-C(O)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})C(O)R^{22}$, $-S(O)_2R^{22}$, $=O$, $-CN$, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-

членного гетероцикла, где каждый C_{3-6} карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила. Согласно некоторым вариантам осуществления, каждый C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл R^{18} необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-N(R^{22})_2$, $-C(O)R^{22}$, $-C(O)N(R^{22})_2$, $-S(O)_2R^{22}$, $=O$, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где каждый C_{3-6} карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} галогеналкила.

[0230] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), каждый C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл R^{18} необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена, метила, трифторметила, циклопропила, фенила, -



[0231] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), R^{18} в каждом случае независимо выбран из:

водорода, C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, где каждый C_{3-10} карбоцикл,

и 3-10-членный гетероцикл R^{18} обязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{22}$, $-SR^{22}$, $-N(R^{22})_2$, $-C(O)R^{22}$,
 $-C(O)OR^{22}$, $-OC(O)R^{22}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-C(O)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})C(O)R^{22}$,
 $-N(R^{22})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{22})C(O)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})C(S)N(R^{22})_2$,
 $-N(R^{22})S(O)_2(R^{22})$, $-S(O)R^{22}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-S(O)_2N(R^{22})_2$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{22})$,
 $-N_3$, $-CN$, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла;

где каждый C_{3-6} карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл обязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила.

[0232] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), R^{18} в каждом случае независимо выбран из:

водорода, C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, где каждый C_{3-10} карбоцикл, и 3-10-членный гетероцикл R^{18} обязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{22}$, $-N(R^{22})_2$, $-C(O)R^{22}$, $-C(O)OR^{22}$, $-OC(O)R^{22}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-C(O)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})C(O)R^{22}$, $-N(R^{22})C(O)OR^{22}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-S(O)_2N(R^{22})_2$, $=O$, $-CN$, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла;

где каждый C_{3-6} карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл обязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила.

[0233] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), R^{18} в каждом случае независимо выбран из: водорода, C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, где каждый C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл R^{18} обязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-N(R^{22})_2$, $-C(O)R^{22}$, $-C(O)N(R^{22})_2$,
 $-S(O)_2R^{22}$, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла;

где каждый C_{3-6} карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл

необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ галогеналкила.

[0234] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), R¹⁸ в каждом случае независимо выбран из: водорода, C₃₋₁₀ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, где каждый C₃₋₁₀ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл R¹⁸ выбран из пирролидина, пиперидина, фенила, индолина, бицикло[2,2,2]октана, циклогексана, тетрагидропирана, пиридина, оксадиазола, пиримидина, хиначолина, нафталина, хинолина, тиено[3,2-*d*]пиримидина, тиено[2,3-*d*]пиримидина, бензотиазола, индана, оксида тиено[2,3-*d*]пиримидина и циклопропила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -OR²², -SR²², -N(R²²)₂, -C(O)R²², -C(O)OR²², -OC(O)R²², -OC(O)N(R²²)₂, -C(O)N(R²²)₂, -N(R²²)C(O)R²², -N(R²²)C(O)OR²², -N(R²²)C(O)N(R²²)₂, -N(R²²)C(S)N(R²²)₂, -N(R²²)S(O)₂(R²²), -S(O)R²², -S(O)₂R²², -S(O)₂N(R²²)₂, -NO₂, =O, =S, =N(R²²), -N₃, -CN, C₃₋₆ карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла;

где каждый C₃₋₆ карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ галогеналкила.

[0235] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), каждый C₃₋₁₀ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл R¹⁸ выбран из пирролидина, пиперидина, фенила, индолина, бицикло[2,2,2]октана, циклогексана, тетрагидропирана, пиридина, оксадиазола, пиримидина, хиначолина, нафталина, хинолина, тиено[3,2-*d*]пиримидина, тиено[2,3-*d*]пиримидина, бензотиазола, индана, оксида тиено[2,3-*d*]пиримидина и циклопропила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -OR²², -N(R²²)₂, -C(O)R²², -C(O)OR²², -OC(O)R²², -OC(O)N(R²²)₂, -C(O)N(R²²)₂, -N(R²²)C(O)R²², -N(R²²)C(O)OR²², -S(O)₂R²², -S(O)₂N(R²²)₂, =O, -CN, C₃₋₆ карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла;

где каждый C₃₋₆ карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными

из галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ галогеналкила.

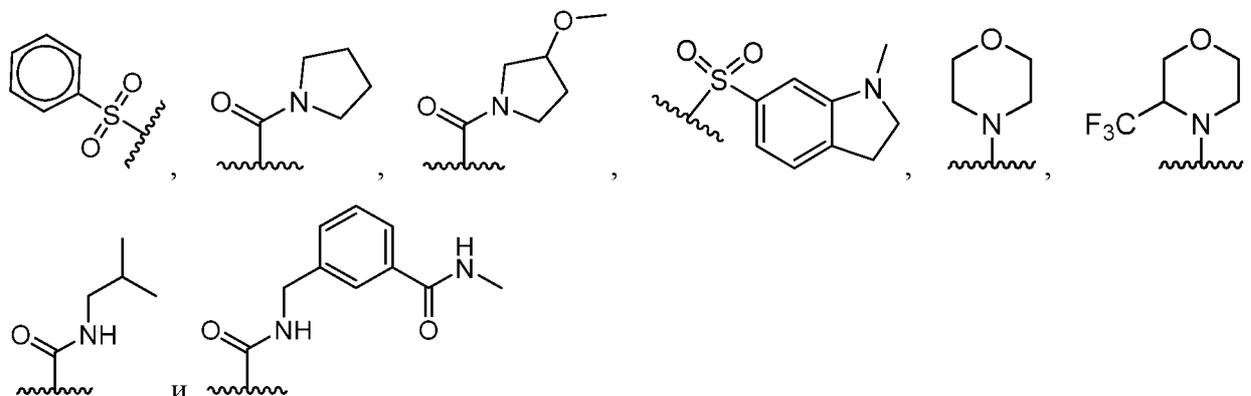
[0236] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), каждый C₃₋₁₀ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл R¹⁸ выбран из пирролидина, пиперидина, фенила, индолина, бицикло[2,2,2]октана, циклогексана, тетрагидропирана, пиридина, оксадиазола, пиримидина, хиназолина, нафталина, хинолина, тиено[3,2-*d*]пиримидина, тиено[2,3-*d*]пиримидина, бензотиазола, индана, оксида тиено[2,3-*d*]пиримидина и циклопропила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -N(R²²)₂, -C(O)R²², -C(O)N(R²²)₂, -S(O)₂R²², C₃₋₆ карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла;

где каждый C₃₋₆ карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ галогеналкила.

[0237] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), каждый C₃₋₁₀ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл R¹⁸ выбран из пирролидина, пиперидина, фенила, индолина, бицикло[2,2,2]октана, циклогексана, тетрагидропирана, пиридина, оксадиазола, пиримидина, хиназолина, нафталина, хинолина, тиено[3,2-*d*]пиримидина, тиено[2,3-*d*]пиримидина, бензотиазола, индана, оксида тиено[2,3-*d*]пиримидина и циклопропила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными

из: галогена, метила, трифторметила, циклопропила, фенила, -NH₂, =O,



[0238] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), каждый C₃₋₁₀ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл R¹⁸ в каждом случае независимо выбран из моноциклического C₃₋₆ карбоцикла и 3-7-членного

моноциклического гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

водорода, C₃₋₁₀ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, где каждый C₃₋₁₀ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл R¹⁸ необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -OR²², -N(R²²)₂, -C(O)R²², -C(O)OR²², -OC(O)R²², -OC(O)N(R²²)₂, -C(O)N(R²²)₂, -N(R²²)C(O)R²², -N(R²²)C(O)OR²², -S(O)₂R²², -S(O)₂N(R²²)₂, =O, -CN, C₃₋₆ карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла;

где каждый C₃₋₆ карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ галогеналкила.

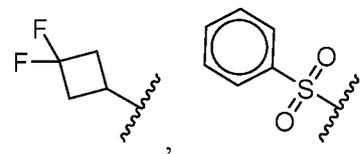
[0239] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), каждый C₃₋₁₀ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл R¹⁸ в каждом случае независимо выбран из моноциклического C₃₋₆ карбоцикла и 3-7-членного моноциклического гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

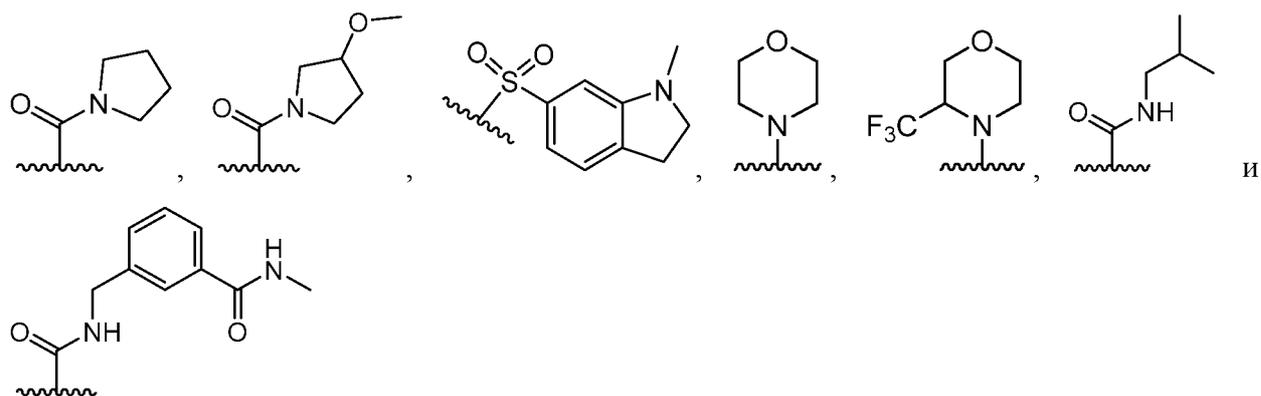
галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -N(R²²)₂, -C(O)R²², -C(O)N(R²²)₂, -S(O)₂R²², C₃₋₆ карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла;

где каждый C₃₋₆ карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ галогеналкила.

[0240] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), каждый C₃₋₁₀ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл R¹⁸ в каждом случае независимо выбран из моноциклического C₃₋₆ карбоцикла и 3-7-членного моноциклического гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена,

метила, трифторметила, циклопропила, фенила, -NH₂, =O,





[0241] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), каждый C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл R^{18} в каждом случае независимо выбраны из пирролидина, пиперидина, фенила, циклогексана, тетрагидропирана, пиридина, оксадиазола, пиримидина и циклопропила, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

водорода, C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, где каждый C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл R^{18} необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{22}$, $-N(R^{22})_2$, $-C(O)R^{22}$, $-C(O)OR^{22}$, $-OC(O)R^{22}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-C(O)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})C(O)R^{22}$, $-N(R^{22})C(O)OR^{22}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-S(O)_2N(R^{22})_2$, $=O$, $-CN$, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла;

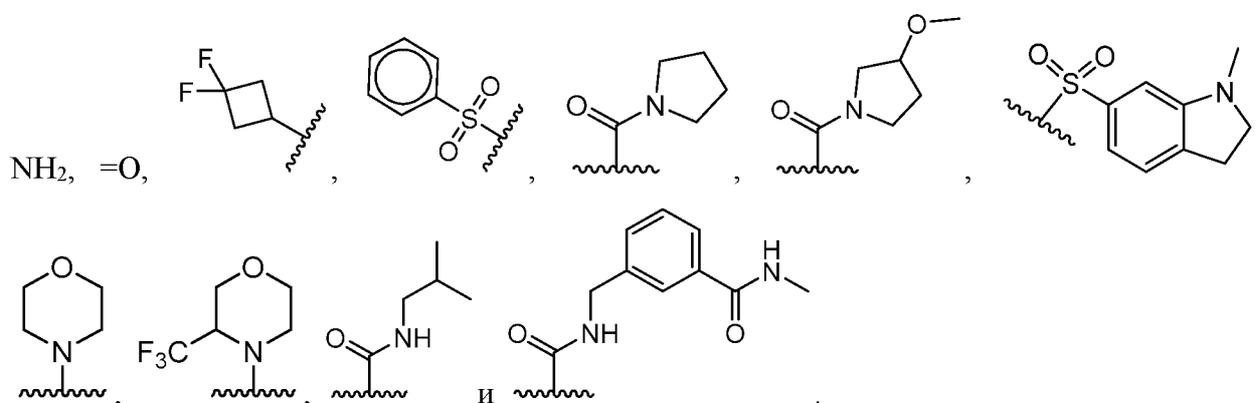
где каждый C_{3-6} карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила.

[0242] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), каждый C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл R^{18} в каждом случае независимо выбраны из пирролидина, пиперидина, фенила, циклогексана, тетрагидропирана, пиридина, оксадиазола, пиримидина и циклопропила, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-N(R^{22})_2$, $-C(O)R^{22}$, $-C(O)N(R^{22})_2$, $-S(O)_2R^{22}$, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла;

где каждый C_{3-6} карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила.

[0243] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), каждый C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл R^{18} в каждом случае независимо выбраны из пирролидина, пиперидина, фенила, циклогексана, тетрагидропирана, пиридина, оксадиазола, пиримидина и циклопропила, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена, метила, трифторметила, циклопропила, фенила,-



[0244] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), каждый C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл R^{18} в каждом случае независимо выбран из бициклического C_{6-10} карбоцикла и бициклического 6-10-членного бициклического гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

водорода, C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, где каждый C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл R^{18} необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{22}$, $-N(R^{22})_2$, $-C(O)R^{22}$, $-C(O)OR^{22}$, $-OC(O)R^{22}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-C(O)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})C(O)R^{22}$, $-N(R^{22})C(O)OR^{22}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-S(O)_2N(R^{22})_2$, $=O$, $-CN$, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла;

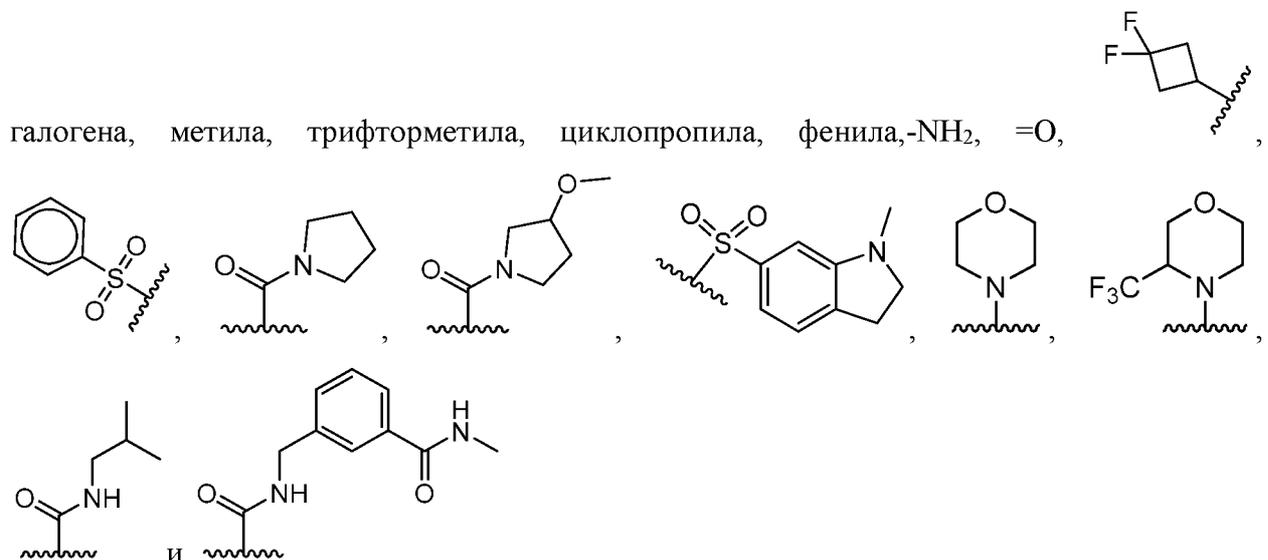
где каждый C_{3-6} карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила.

[0245] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), каждый C₃₋₁₀ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл R¹⁸ в каждом случае независимо выбран из бициклического C₆₋₁₀ карбоцикла и бициклического 6-10-членного бициклического гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -N(R²²)₂, -C(O)R²², -C(O)N(R²²)₂,
-S(O)₂R²², C₃₋₆ карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла;

где каждый C₃₋₆ карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ галогеналкила.

[0246] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), каждый C₃₋₁₀ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл R¹⁸ в каждом случае независимо выбран из бициклического C₆₋₁₀ карбоцикла и бициклического 6-10-членного бициклического гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:



[0247] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), каждый C₃₋₁₀ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл R¹⁸ в каждом случае независимо выбран из индолина, бицикло[2,2,2]октана, хиразолина, нафталина, хинолина, тиено[3,2-*d*]пиримидина, тиено[2,3-*d*]пиримидина, бензотиазола, индана и оксида тиено[2,3-*d*]пиримидина, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

водорода, C₃₋₁₀ карбоцикала и 3-10-членного гетероцикла, где каждый C₃₋₁₀ карбоцикл

и 3-10-членный гетероцикл R¹⁸ необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -OR²², -N(R²²)₂, -C(O)R²², -C(O)OR²², -OC(O)R²², -OC(O)N(R²²)₂, -C(O)N(R²²)₂, -N(R²²)C(O)R²², -N(R²²)C(O)OR²², -S(O)₂R²², -S(O)₂N(R²²)₂, =O, -CN, C₃₋₆ карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла;

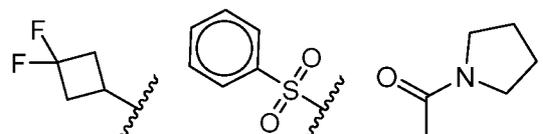
где каждый C₃₋₆ карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ галогеналкила.

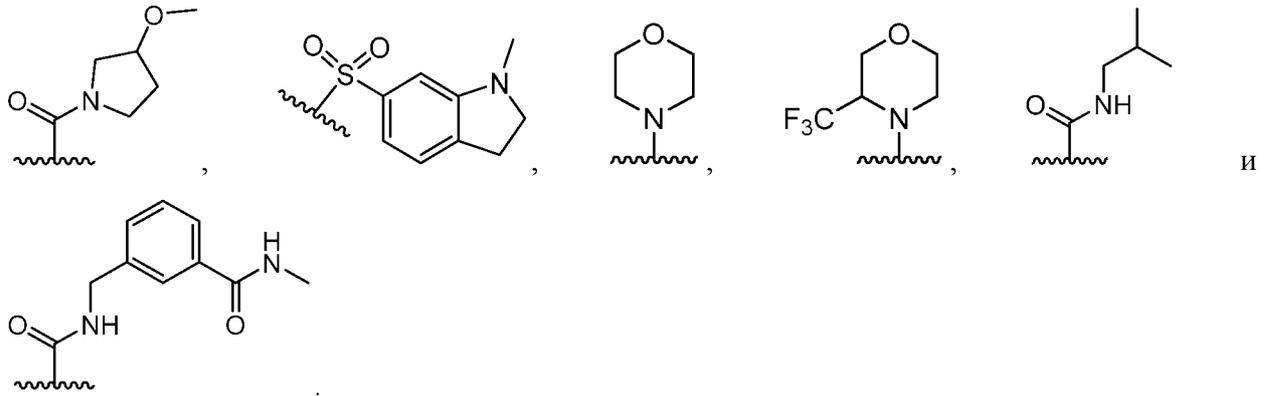
[0248] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), каждый C₃₋₁₀ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл R¹⁸ в каждом случае независимо выбран из индолина, бицикло[2,2,2]октана, хиначолина, нафталина, хинолина, тиено[3,2-*d*]пиримидина, тиено[2,3-*d*]пиримидина, бензотиазола, индана и оксида тиено[2,3-*d*] пиримидина, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -N(R²²)₂, -C(O)R²², -C(O)N(R²²)₂, -S(O)₂R²², C₃₋₆ карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла;

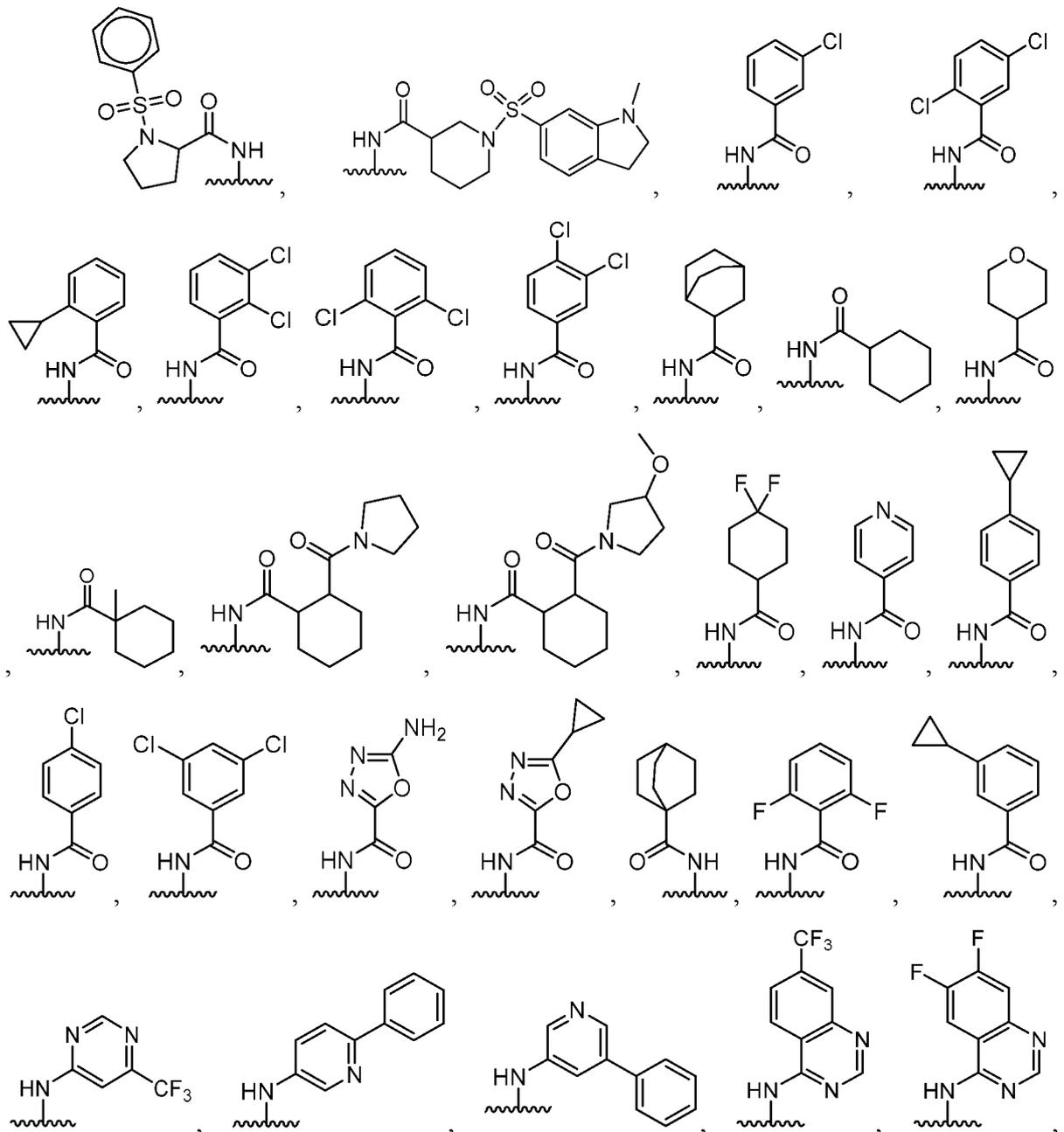
где каждый C₃₋₆ карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ галогеналкила.

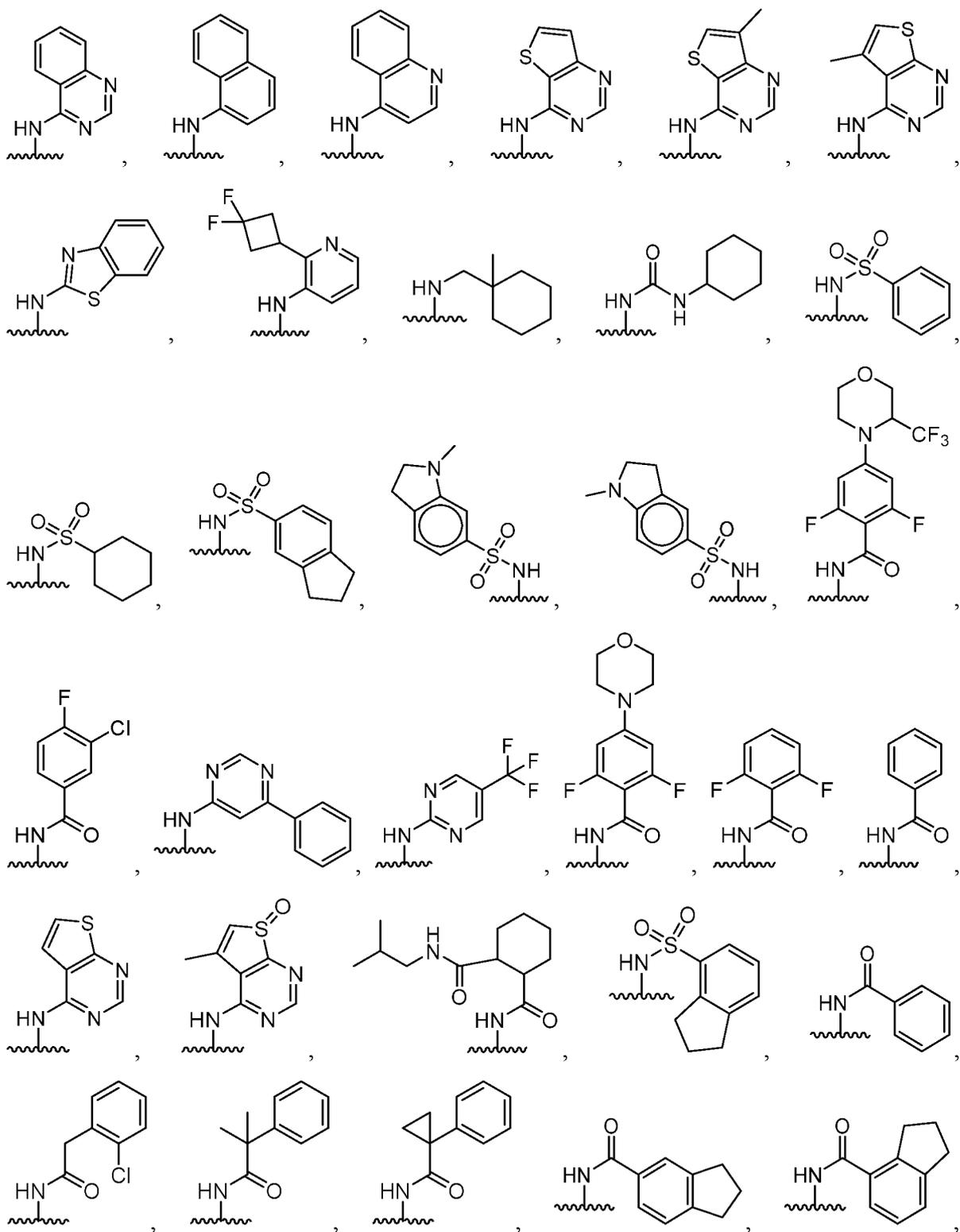
[0249] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), каждый C₃₋₁₀ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл R¹⁸ в каждом случае независимо выбран из индолина, бицикло[2,2,2]октана, хиначолина, нафталина, хинолина, тиено[3,2-*d*]пиримидина, тиено[2,3-*d*]пиримидина, бензотиазола, индана и оксида тиено[2,3-*d*] пиримидина, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена, метила,

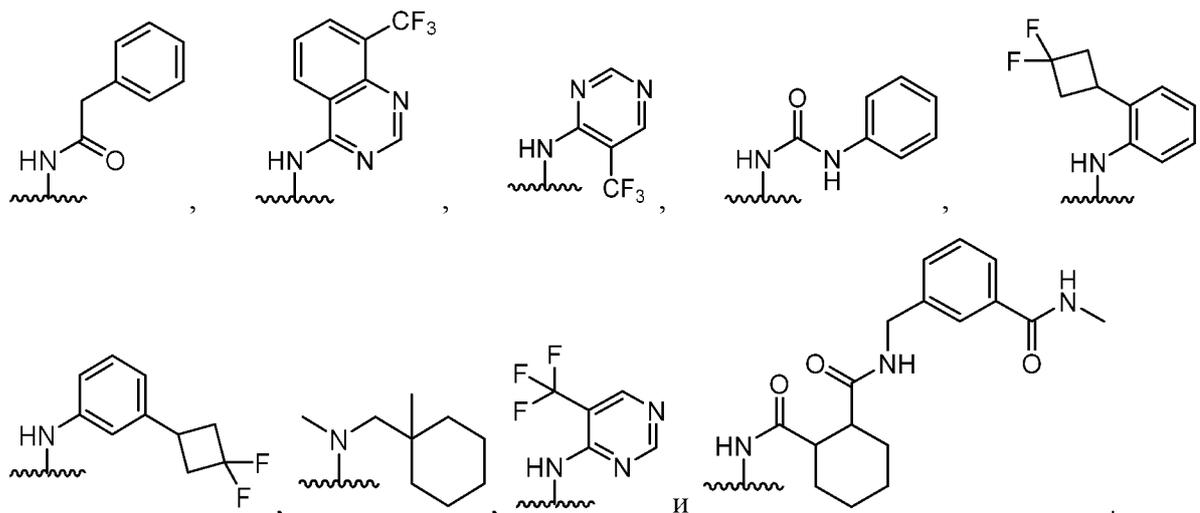
трифторметила, циклопропила, фенила, -NH₂, =O, 



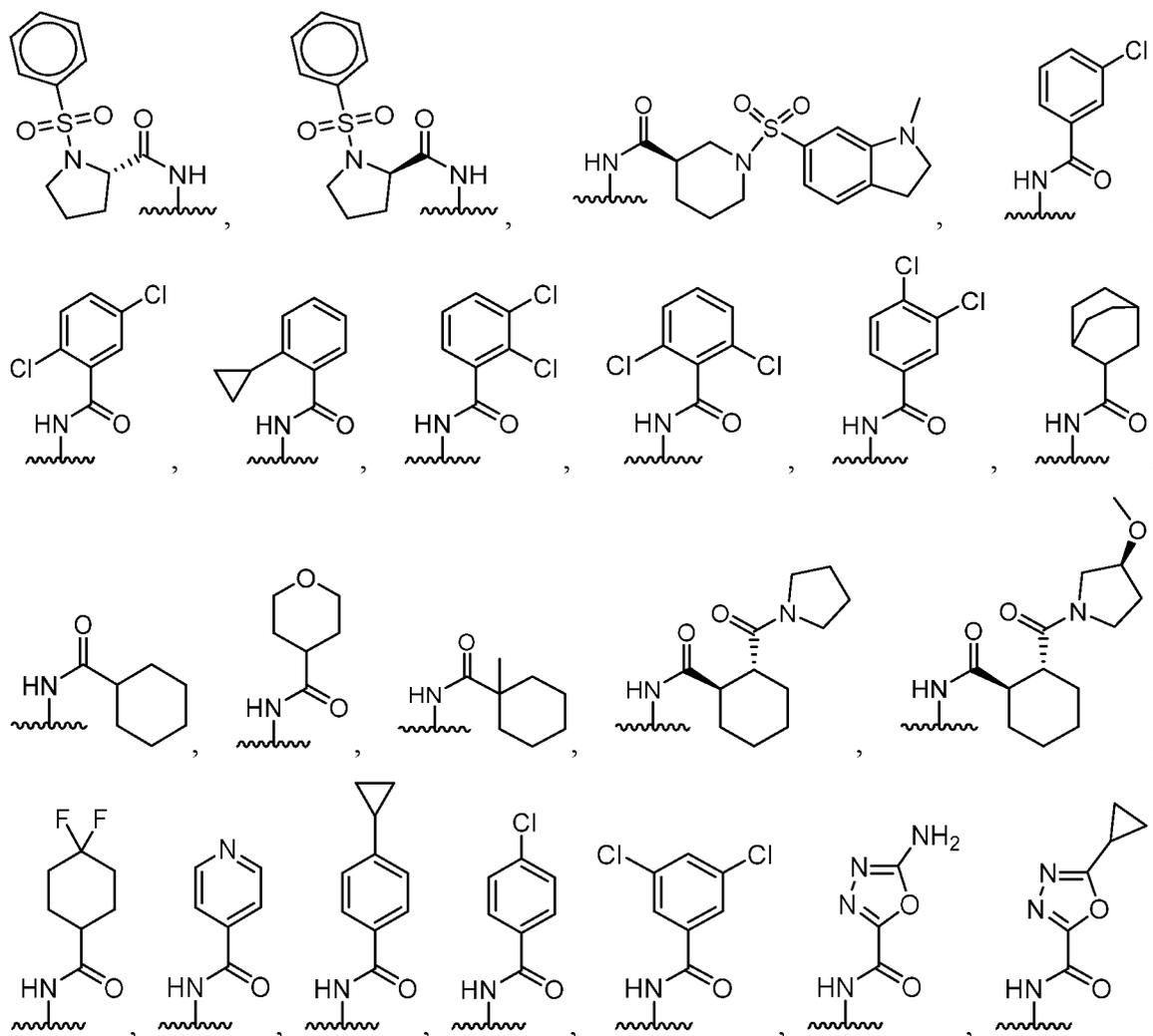
[0250] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), В выбран из

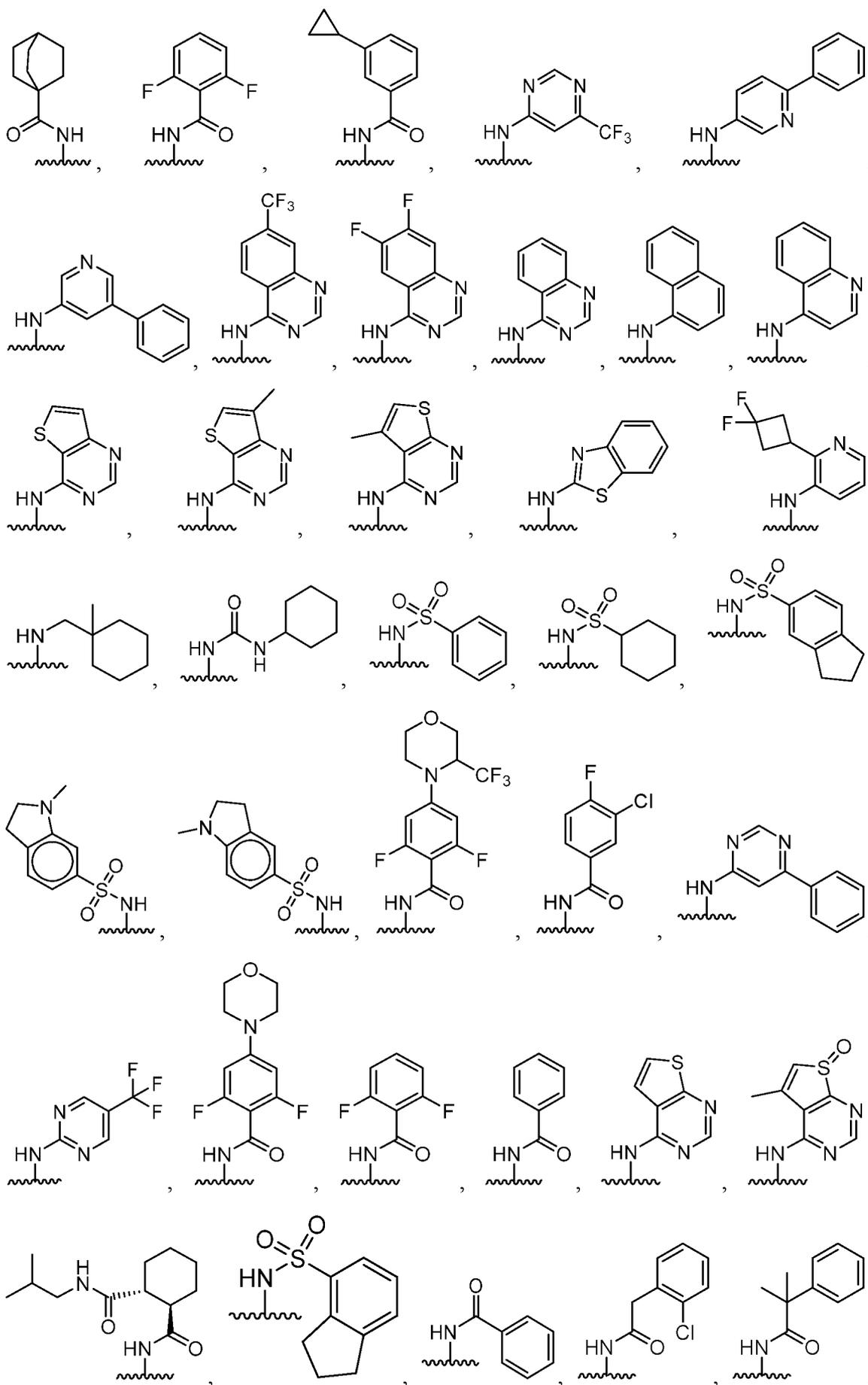


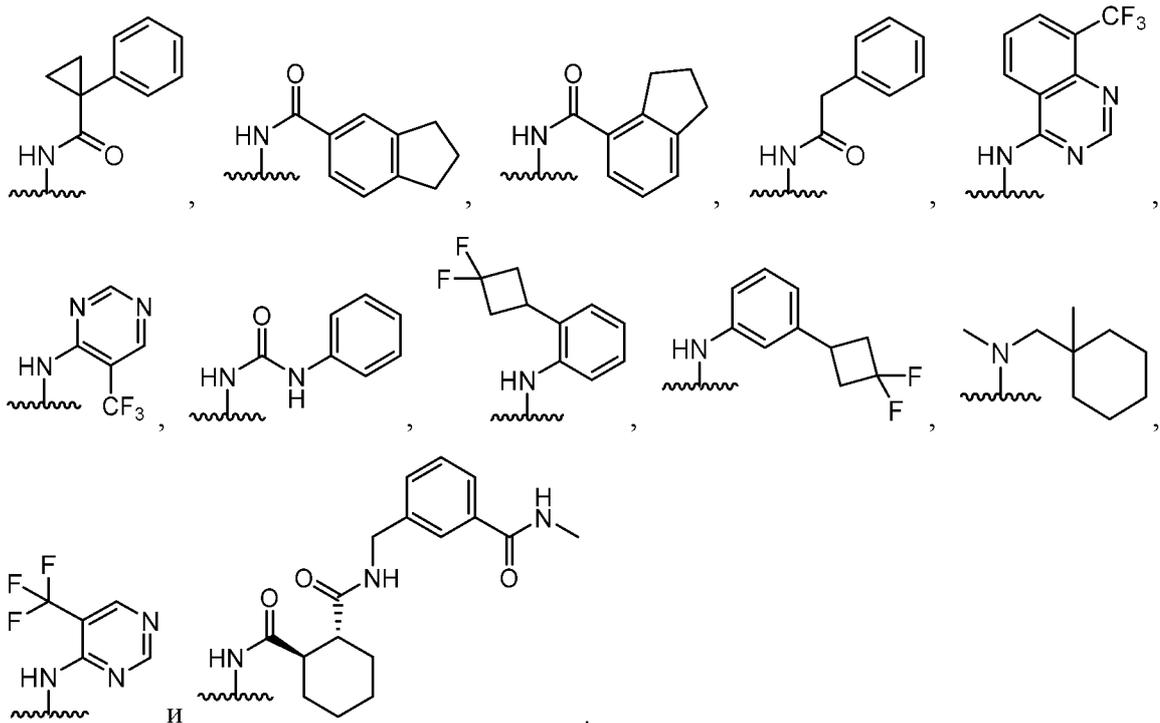




[0251] Согласно некоторым вариантам осуществления, для соединения или соли формул (Ia), (IIa) или (IIIa), В выбран из







[0252] Согласно некоторым вариантам осуществления, соединение или соль формулы (I), (II) или (III), выбранное из соединения в таблице 1 ниже:

Таблица 1

№	Структура		
201		205	
201-A		206	
201-B		207	
202		208	
203		208-A	
203-A		208-B	
203-B		209	
204		209-A	
204-A		209-B	
204-B		210	
		211	

211-A		216-B	
211-B		217	
212		218	
212-A		219	
212-B		220	
213		221	
214		222	
215		223	
215-A		224	
215-B		225	
216		226	
216-A			

227		238	
228		239	
229		240	
230		241	
231		241-A	
232		241-B	
233		242	
234		243	
235		244	
236		244-A	
237			

244-B		249-B	
245		250	
245-A		250-A	
245-B		250-B	
246		251	
247		251-A	
248		251-B	
248-A		252	
248-B		252-A	
249		252-B	
249-A		253	
249-B		253-A	
		253-B	

265		276	
266		277	
267		278	
268		279	
269		280	
270		281	
271		282	
272		283	
273		284	
274		285	
275			

286		295	
287		296	
288		297	
289		297-A	
290		297-B	
291		298	
291-A		298-A	
291-B		298-B	
292		299	
293		300	
294		301	
		301-A	

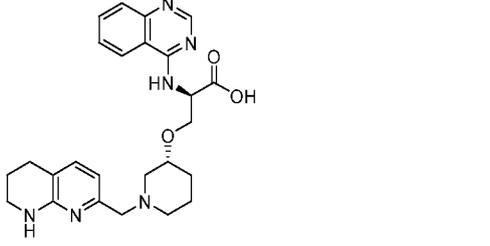
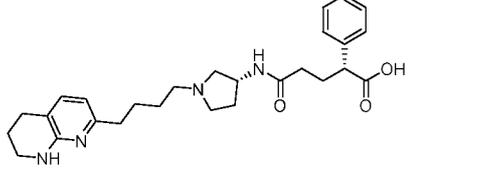
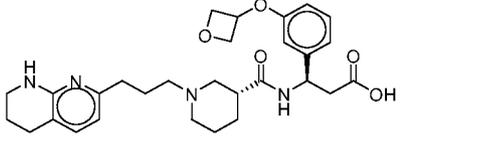
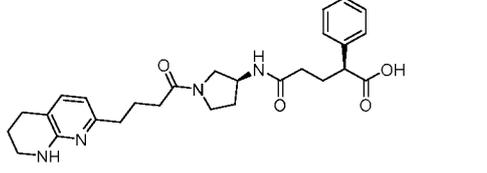
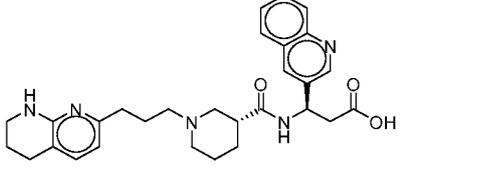
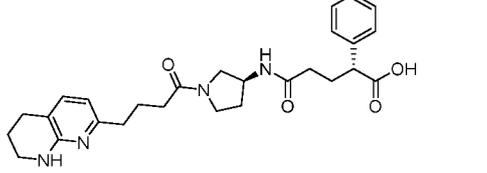
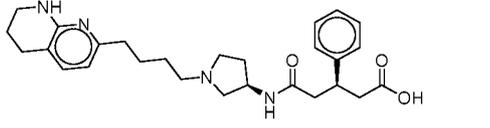
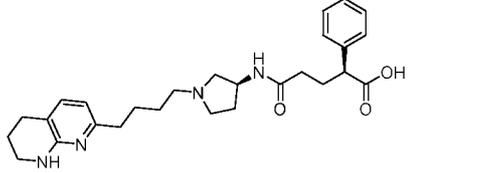
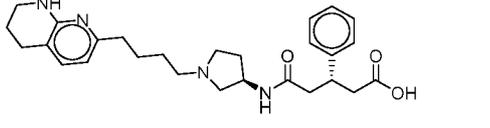
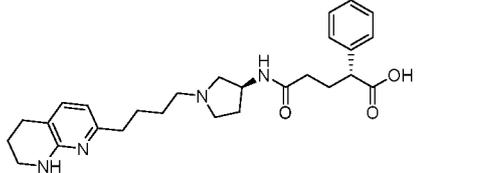
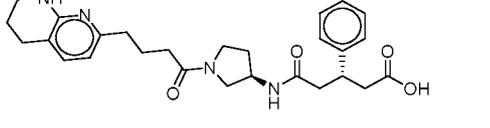
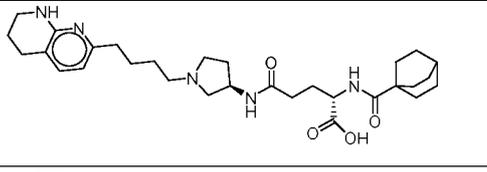
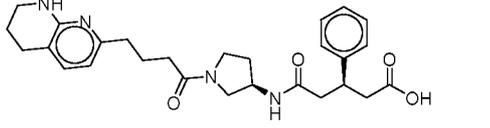
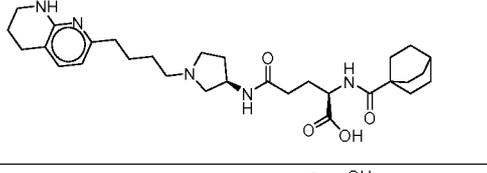
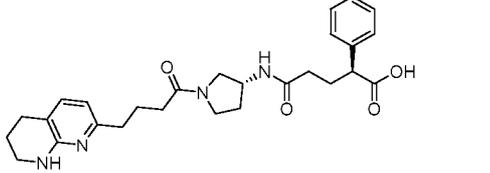
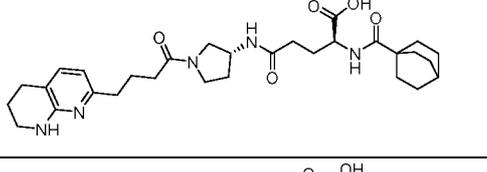
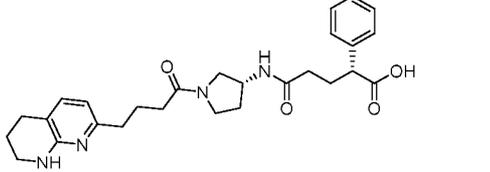
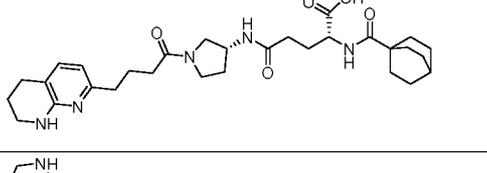
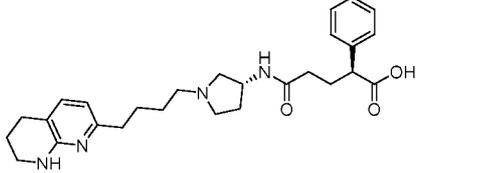
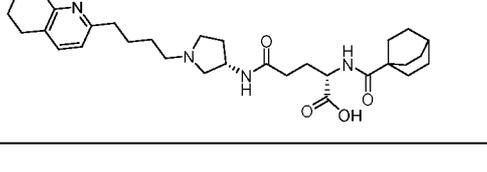
301-B		313	
302		314	
303		315	
304		316	
305		317	
306		318	
307		319	
308		320	
309		321	
310		322	
311		323	
312			

324		334	
325		335	
326		336	
327		337	
328		338	
329		339	
330		340	
331		341	
332		342	
333		343	

344		355	
345		356	
346		357	
347		358	
348		359	
349		360	
350		361	
351		362	
352		363	
353		364	
354		365	
		366	

367		379	
368		380	
369		381	
370		382	
371		383	
372		384	
373		385	
374		386	
375		387	
376		388	
377		389	
378			

390		402	
391		403	
392		404	
393		405	
394		406	
395		407	
396		408	
397		409	
398		410	
399			
400			
401			

411		421	
412		422	
413		423	
414		424	
415		425	
416		426	
417		427	
418		428	
419		429	
420		430	

431		441	
432		442	
433		443	
434		444	
435		445	
436		446	
437		447	
438		448	
439		449	
440		450	
		451	
		452	

453		463	
454		464	
455		465	
456		466	
457		467	
458		468	
459		469	
460		470	
461		471	
462		472	
462		473	

474		484	
475		485	
476		486	
477		487	
478		488	
479		489	
480		490	
481		491	
482		492	
483		493	

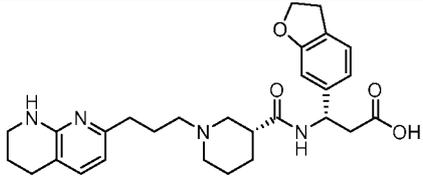
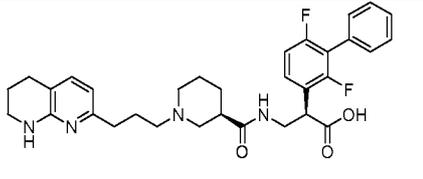
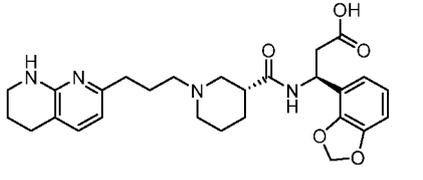
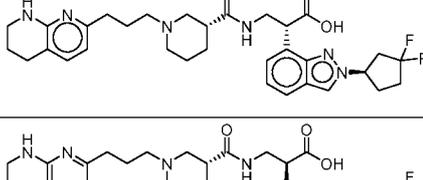
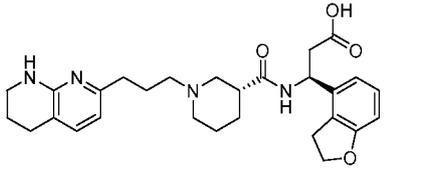
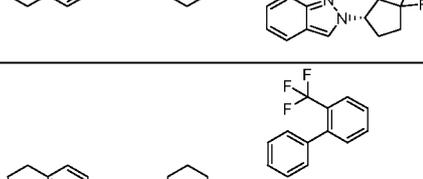
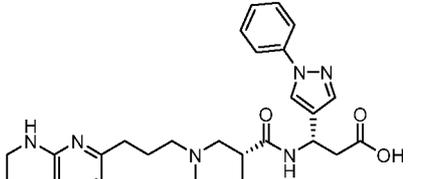
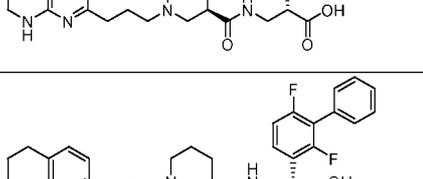
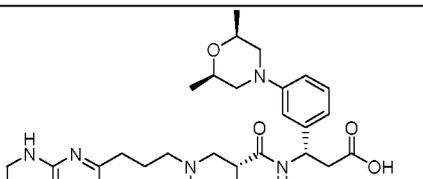
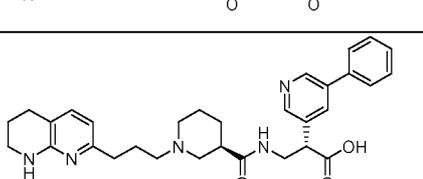
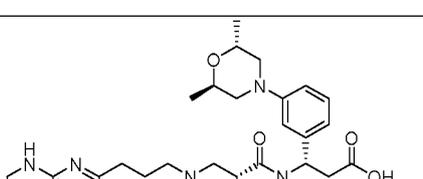
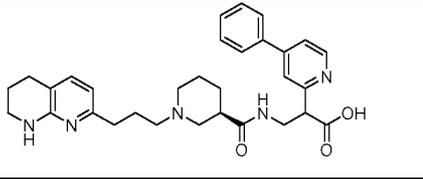
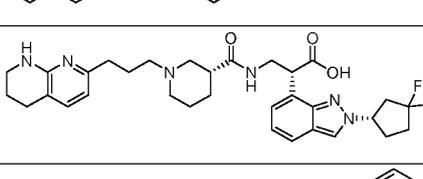
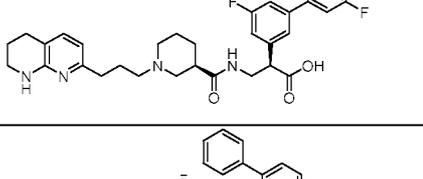
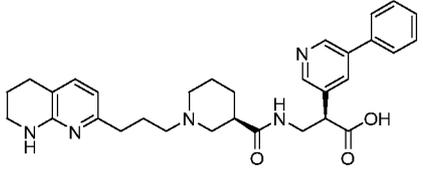
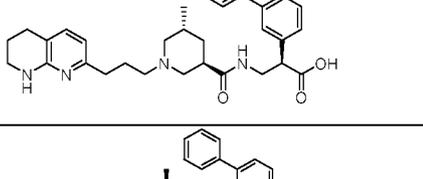
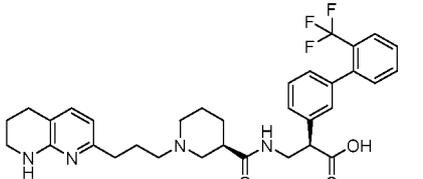
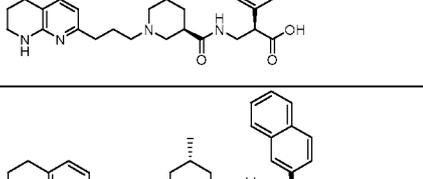
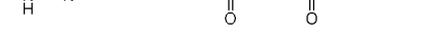
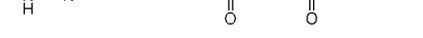
494		504	
495		505	
496		506	
497		507	
498		508	
499		509	
500		510	
501		511	
502		512	
503		513	

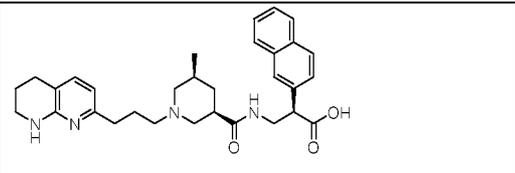
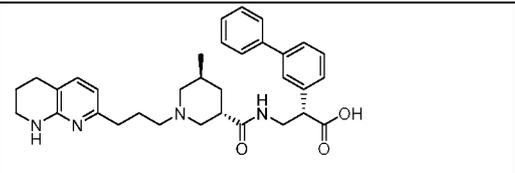
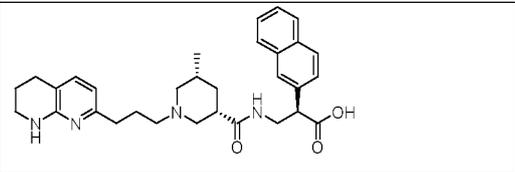
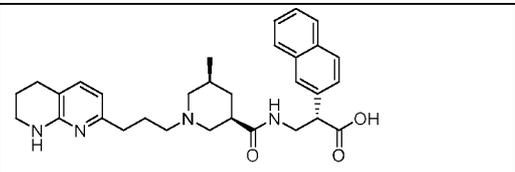
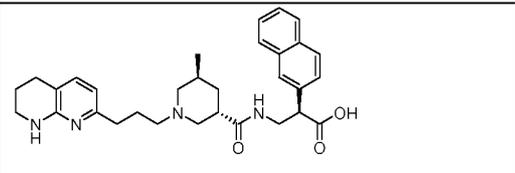
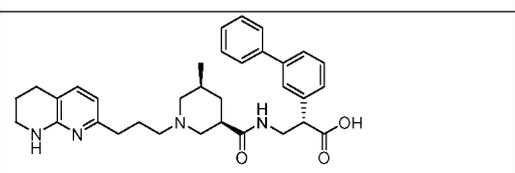
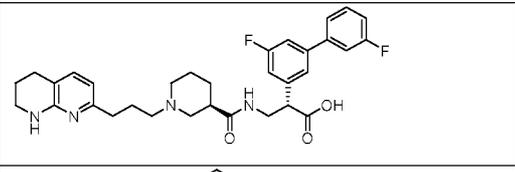
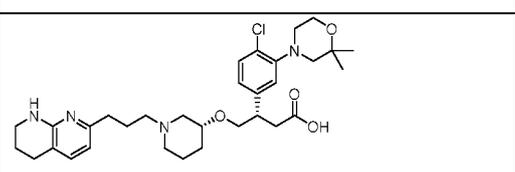
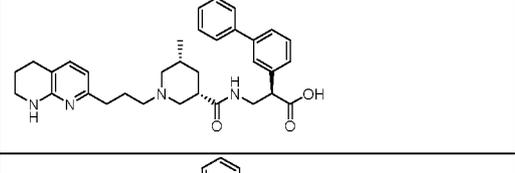
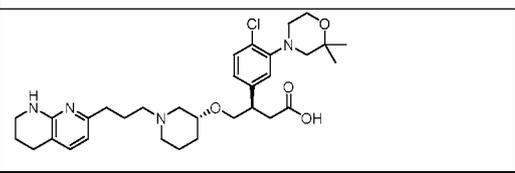
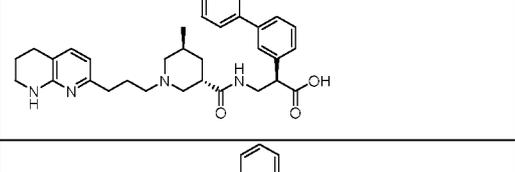
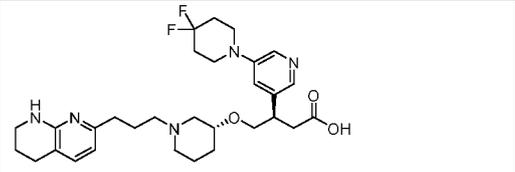
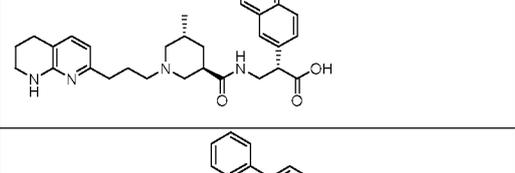
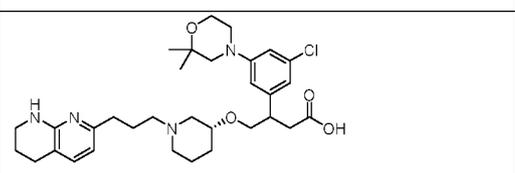
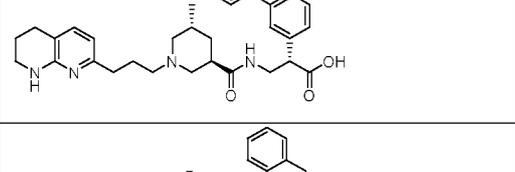
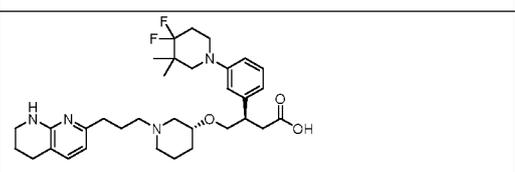
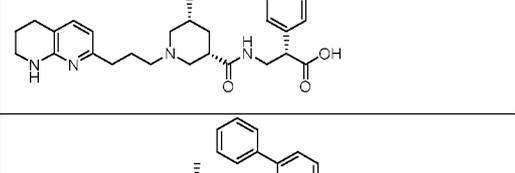
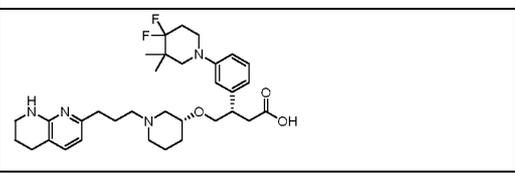
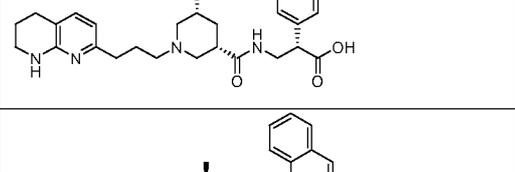
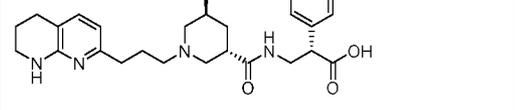
514		525	
515		526	
516		527	
517		528	
518		529	
519		530	
520		531	
521		532	
522		533	
523		534	
524			

535		546	
536		547	
537		548	
538		549	
539		550	
540		551	
541		552	
542		553	
543		554	
544		555	
545		556	

557		567	
558		568	
559		569	
560		570	
561		571	
562		572	
563		573	
564		574	
565		575	
566			

576		585	
577		586	
578		587	
579		588	
580		589	
581		590	
582		591	
583		592	
584		593	

613		622	
614		623	
615		624	
616		625	
617		626	
618		627	
619		628	
620		629	
621		630	
621		631	
		632	

633		644	
634		645	
635		646	
636		647	
637		648	
638		649	
639		650	
640		651	
641		652	
642			
643			

Способы синтеза

[0253] Со ссылкой на фиг. 1, где описан синтез промежуточного соединения **10**, конденсация пиридилового альдегида **1** с кетоэфиром **2** в присутствии пирролидина в серной кислоте дает аннелированный эфир **3**, который восстанавливают в обычных условиях с получением неочищенного пиридилового эфира **4**. Защита свободного амина дает Вос-производное **5**, которое восстанавливают борогидридом лития с образованием спирта **6**. Окисление спирта **6** по Париху-Дорингу дает неочищенный альдегид **7**, который конденсируют с амином **8** в восстанавливающих условиях с получением 3-пиридилового эфира **9**. Гидролиз сложного эфира **9** обеспечивает неочищенную литиевую соль **10**.

[0254] Со ссылкой на фиг. 2, где описан синтез соединений формулы (VII), исходный альдегид **11** конденсируют с малоновой кислотой **12** в присутствии формиата аммония с получением β -аминокислоты **13**, которую затем этерифицируют с получением β -аминоэфира **14**. Взаимодействие β -аминоэфира **14** с соединением **10** дает амид β -аминоэфира **15**, с которого полностью снята защита, с получением соединений формулы (VII).

[0255] Со ссылкой на фиг. 3, где описан другой синтез соединений формулы (VII), реакция перекрестного сочетания арилгалогенида с соединением переходного металла дает, после удаления защитных групп посредством кислоты, соединение **21**, которое вступает во взаимодействие с соединением **10** с образованием амида сложного эфира **22**, у которого полностью удалены защитные группы, с получением соединений формулы (VII).

[0256] Со ссылкой на фиг. 4, где описан синтез соединений формулы (VIII), нитрил **28** подвергают взаимодействию с диметилкарбонатом **29** с получением сложного эфира **30**. Восстановление нитрила и защита амина дают β -аминоэфир **31**, у которого удаляли защитные группы с получением соли амина **32**. Взаимодействие соли амина **32** с соединением **10** дает амид сложного эфира **33**, у которого полностью удаляют защитные группы, с образованием соединений формулы (VIII).

[0257] Со ссылкой на фиг. 5, где описан другой синтез соединений формулы (VIII), реакция перекрестного сочетания арилгалогенида **42** с соединением переходного металла дает соединение **43**, у которого удаляют защитные группы с образованием соединения **44**. Взаимодействие соединения **44** с соединением **10** дает амид сложного эфира **45**, у которого полностью удаляют защитные группы с образованием соединения формулы (VIII).

[0258] Со ссылкой на фиг. 6, где описан синтез амидов и сульфонамидов формулы (VIII), взаимодействие свободного амина **51** в различных условиях может применяться для

получения амина, амида, мочевины или сульфонида **52**, у которого удаляют защитные группы с получением соли амина **53**. Взаимодействие соли амина **53** с соединением **10** дает амид сложного эфира **45**, у которого полностью удаляют защитные группы с образованием соединений формулы (VIII).

[0259] Со ссылкой на фиг. 7, соединение **62** либо подвергают ацилированию, либо восстановительному алкилированию с замещенным пипердиниловым эфиром **63** с получением соединения **64**. Гидролиз соединения **64** дает литиевую соль **65**, которую затем подвергают взаимодействию со сложным эфиром **66** с получением соединения **67**, у которого полностью удаляют защитные группы с получением соединения **68**.

[0260] Специалисту в данной области техники будет понятно, что для получения соединений формул (I)-(VIII) и (Ia)-(IIIa) можно осуществить множество других способов синтеза. Соответственно, способы, проиллюстрированные на фигурах 1-7 следует рассматривать в качестве репрезентативных, а не исчерпывающих.

Способы применения

[0261] Предусмотрены способы лечения, профилактики или облегчения симптомов заболеваний, таких как, например, идиопатический фиброз легких, интерстициальное заболевание легких, ассоциированное с системным склерозом, интерстициальное заболевание легких, ассоциированное с миозитом, интерстициальное заболевание легких, ассоциированное с системной красной волчанкой, интерстициальное заболевания легких, ассоциированное с ревматоидным артритом, диабетическая нефропатия, фокально-сегментарный гломерулосклероз, хроническое заболевание почек, неалкогольный стеатогепатит, первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, солидные опухоли, гематологические опухоли, трансплантация органов, синдром Альпорта, интерстициальное заболевание легких, постлучевой фиброз, фиброз, индуцированный блеомицином, фиброз, индуцированный асбестом, фиброз, индуцированный гриппом, фиброз, индуцированный коагуляцией, фиброз, индуцированный повреждением сосудов, аортальный стеноз и фиброз миокарда у пациента, нуждающегося в таком лечении, профилактике или облегчении симптомов. При практическом применении способов, терапевтически эффективные количества соединений формулы (I) и/или их фармацевтических композиций вводят пациенту с расстройством или патологическим состоянием.

[0262] Примеры солидных опухолей (например, саркомы, карциномы и лимфомы), которые можно лечить с помощью соединений формулы (I) и их фармацевтических

композиций, включают, например, саркому Юинга, рабдомиосаркому, остеосаркому, миелосаркому, хондросаркому, липосаркому, лейомиосаркому, саркому мягких тканей, немелкоклеточный рак легких, мелкоклеточный рак легких, рак бронхов, рак простаты, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, рак желудочно-кишечного тракта, рак толстой кишки, рак прямой кишки, карцинома толстой кишки, колоректальная аденома, рак щитовидной железы, рак печени, рак внутрипеченочных желчных протоков, гепатоцеллюлярный рак, рак надпочечников, рак желудка, рак желудка, глиома (например, у взрослых, ствола головного мозга у детей, астроцитомы головного мозга у детей, зрительных путей и гипоталамуса у детей), глиобластома, рак эндометрия, меланома, рак почки, рак почечной лоханки, рак мочевого пузыря, рак матки, рак шейки матки, рак влагалища, рак яичников, множественная миелома, рак пищевода, рак головного мозга (например, глиома ствола мозга, астроцитомы мозжечка, астроцитомы головного мозга/злокачественная глиома, эпендимомы, медуллобластома, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, зрительного пути и гипоталамуса), губы и ротовой полости, глотки, гортани, тонкой кишки, меланома, ворсинчатая аденома толстой кишки, неоплазия, эпителиальная неоплазия, лимфомы (например, ассоциированные со СПИДом, болезнь Беркитта, кожные Т-клеточные, Ходжкина, неходжкинские опухоли и первичная лимфома центральной нервной системы), карцинома молочной железы, базальноклеточный рак, плоскоклеточный рак, актинический кератоз, опухолевые заболевания, включая солидные опухоли, опухоль шеи или головы, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, миелофиброз с миелоидной метаплазией, макроглобулинемия Вальденстрема, адренокортикальная карцинома, СПИД-ассоциированные злокачественные опухоли, астроцитомы мозжечка у детей, астроцитомы мозжечка у детей, базальноклеточная карцинома, рак внепеченочного желчного протока, злокачественная фиброзная гистиоцитомы, рак кости, бронхиальные аденомы/карциноиды, карциноидная опухоль, карциноидная опухоль желудочно-кишечного тракта, первичная опухоль центральной нервной системы, астроцитомы мозжечка, детский рак, эпендимомы, экстракраниальная герминогенная опухоль, экстрагонадная герминогенная опухоль, рак внепеченочного желчного протока, интраокулярная меланома, рак глаза, ретинобластома, рак глаза, рак желчного пузыря, карциноидная опухоль желудочно-кишечного тракта, герминогенные опухоли (например, экстракраниальные, внегонадные герминогенные опухоли и герминогенные опухоли яичников), гестационная трофобластическая опухоль, гепатоцеллюлярный рак, гипофарингеальный рак, глиома гипоталамуса и зрительных путей, карцинома

островковых клеток (эндокринная часть поджелудочной железы), рак гортани, злокачественная фиброустиоцитома кости/остеосаркома, медуллобластома, мезотелиома, метастатический плоскоклеточный рак шеи без выявленного первичного очага, синдром множественной эндокринной неоплазии, множественная миелома/плазмноклеточная опухоль, грибовидный микоз, рак полости носа и околоносовых пазух, рак носоглотки, нейробластома, рак полости рта, рак ротоглотки, эпителиальный рак яичника, эмбрионально-клеточная опухоль яичников, пограничная опухоль яичника, рак островковых клеток поджелудочной железы, рак парашитовидной железы, феохромоцитома, пинеобластома, опухоль гипофиза, плевроролечная бластома, переходно-клеточный рак мочеточника, ретинобластома, рабдомиосаркома, рак слюнной железы, синдром Сезари, немеланомный рак кожи, карцинома клеток Меркеля, плоскоклеточный рак, рак яичек, тимома, гестационная трофобластическая опухоль и опухоль Вильмса.

[0263] Типичные гематологические опухоли (например, саркомы, карциномы и лимфомы), которые можно лечить посредством соединений формулы (I) и их фармацевтических композиций, включают, например, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелогенный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому и множественную миелому.

[0264] В настоящем документе также предусмотрены способы ингибирования интегрин $\alpha V\beta 6$ у пациента. При применении способов терапевтически эффективные количества соединений формулы (I) или их фармацевтических композиций вводят пациенту с расстройством или патологическим состоянием.

[0265] В настоящем документе также предусмотрены способы ингибирования интегрин $\alpha V\beta 1$ у пациента. При применении способов терапевтически эффективные количества соединений формулы (I) или их фармацевтических композиций вводят пациенту с нарушением или состоянием.

[0266] В настоящем документе также предусмотрены способы ингибирования активации TGF β в клетке. При практическом применении способов вводят эффективные количества соединений формулы (I) или их фармацевтических композиций пациенту с расстройством или патологическим состоянием.

Композиции и способы введения

[0267] Композиции, предусмотренные в настоящем документе, содержат терапевтически эффективные количества одного или нескольких соединений, предусмотренных в настоящем документе, которые применяются для профилактики, лечения или облегчения одного или нескольких симптомов заболеваний или расстройств, описанных в настоящем документе, а также носитель. Носители, подходящие для введения соединений, предложенных в настоящем документе, включают любые носители, известные специалистам в данной области, которые являются подходящими для конкретного способа введения. Кроме того, соединения могут быть объединены в составе композиции в качестве единственного активного ингредиента или могут быть объединены с другими активными ингредиентами.

[0268] Композиции содержат одно или несколько соединений, предусмотренных в настоящем документе. Соединения, согласно некоторым вариантам осуществления, включены в состав подходящих препаратов, таких как растворы, суспензии, таблетки, диспергируемые таблетки, пилюли, капсулы, порошки, композиции с пролонгированным высвобождением или эликсиры для перорального введения или в состав стерильных растворов или суспензий для парентерального введения, а также для местного применения, чрескожного введения и пероральной ингаляции посредством небулайзеров, дозированных аэрозольных ингаляторов и порошковых ингаляторов. Согласно некоторым вариантам осуществления, соединения, описанные выше, включены в состав композиций с применением методов и процедур, хорошо известных в данной области техники (см., например, Ansel, *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, Seventh Edition* (1999)).

[0269] В композициях, эффективные концентрации одного или нескольких соединений или их производных смешивают с подходящим носителем. Соединения могут быть дериватизированы в виде соответствующих солей, сложных эфиров, простых или сложных эфиров енолов, ацеталей, кеталей, ортоэфиров, полуацеталей, полукеталей, кислот, оснований, сольватов, ионных пар, гидратов или пролекарств перед включением в состав композиций, как описано выше. Концентрации соединений в композициях являются эффективными для доставки при введении количества, которое лечит, предотвращает или облегчает один или нескольких симптомов заболеваний или расстройств, описанных в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления, композиции составлены для введения однократной дозы. Для составления композиции, массовую часть соединения растворяют, суспендируют, диспергируют или иным образом смешивают в выбранном носителе в такой эффективной концентрации,

чтобы облегчить, предотвратить состояние, подвергаемое лечению, или уменьшить интенсивность один или несколько симптомов.

[0270] Активное соединение включается в носитель в количестве, достаточном для обеспечения терапевтически полезного эффекта при отсутствии нежелательных побочных эффектов на проходящего лечение пациента. Терапевтически эффективная концентрация может быть спрогнозирована эмпирически путем тестирования соединений в системах *in vitro* и *in vivo*, хорошо известных специалистам в данной области, а потом экстраполирована на основе этих данных для дозировок для человека. Затем дозы для человека обычно подбираются в ходе клинических исследований и титруются в зависимости от ответа.

[0271] Концентрация активного соединения в композиции будет зависеть от скоростей абсорбции, инактивации и выведения активного соединения, физико-химических характеристик соединения, режима дозирования и вводимого количества, а также от других факторов, известных специалистам в данной области техники. Например, доставляемое количество достаточно для уменьшения интенсивности одного или нескольких симптомов заболеваний или расстройств, как описано в настоящем документе.

[0272] В случаях, когда соединения демонстрируют недостаточную растворимость, можно применять методы растворения соединений, такие как применение липосом, пролекарств, комплексообразования/хелатирования, наночастиц или эмульсий или третичного шаблонирования. Такие способы известны специалистам в данной области и включают, но ими не ограничиваются, применение соразтворителей, таких как диметилсульфоксид (ДМСО), применение поверхностно-активных веществ или модификаторов поверхности, таких как TWEEN®, комплексообразующих веществ, таких как циклодекстрин, или растворение при усиленной ионизации (т.е. растворения в водном бикарбонате натрия). Производные соединений, такие как пролекарства соединений, также могут применяться при составлении эффективных композиций.

[0273] При смешивании или добавлении соединения(ий) полученная смесь может представлять собой раствор, суспензию, эмульсию или тому подобное. Форма полученной смеси зависит от ряда факторов, включая предполагаемый способ введения и растворимость соединения в выбранном носителе. Эффективная концентрация достаточна для облегчения симптомов заболевания, расстройства или состояния, которое подвергают лечению, и может быть определена эмпирически.

[0274] Композиции предусмотрены для введения людям и животным в соответствующих лекарственных формах, таких как порошковые ингаляторы (DPI),

дозированные аэрозольные ингаляторы (pMDI), небулайзеры, таблетки, капсулы, пилюли, подъязычные ленты/биоразрушаемые полоски, таблетки или капсулы, порошки, гранулы, пастилки, лосьоны, мази, суппозитории, быстроплавкие средства, трансдермальные пластыри или другие устройства/препараты для трансдермального применения, стерильные парентеральные растворы или суспензии, растворы или суспензии для перорального применения, а также водомасляные эмульсии, содержащие подходящие количества соединений или их производных. Терапевтически активные соединения и их производные, согласно некоторым вариантам осуществления, включаются в состав композиций и вводятся в виде единичных лекарственных форм или многодозовые лекарственные формы. Единичные лекарственные формы, предусмотренные в настоящем документе, относятся к физически дискретным единицам, подходящим для людей и животных и упакованным индивидуально, как известно в данной области техники. Каждая единичная доза содержит заранее определенное количество терапевтически активного соединения, достаточное для достижения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с необходимым носителем. Примеры единичных лекарственных форм включают ампулы и шприцы, а также индивидуально упакованные таблетки или капсулы. Единичные лекарственные формы можно вводить частями или их кратными частями. Многодозовая лекарственная форма представляет собой множество одинаковых лекарственных форм, упакованных в один контейнер для введения в виде обособленных единичных лекарственных форм. Примеры многодозовых форм включают флаконы, сосуды с таблетками или капсулами, или сосуды объемом, определяемым в пинтах или галлонах. Следовательно, многодозовая лекарственная форма представляет собой кратное количество единичных доз, которые не обособлены в упаковке.

[0275] Жидкие композиции можно, например, получить путем растворения, диспергирования или иного смешивания активного соединения, определенного выше, и необязательных адъювантов в носителе, таком как, например, вода, физиологический раствор, водный раствор декстрозы, глицерин, гликоли, этанол и тому подобное, чтобы, таким образом, образовать раствор или суспензию, коллоидную дисперсию, эмульсию или липосомальную композицию. При необходимости, композиция, подлежащая введению, также может содержать незначительные количества нетоксичных вспомогательных веществ, таких как смачивающие вещества, эмульгаторы, солюбилизующие вещества, pH-буферные вещества и т.п., например, ацетат, цитрат натрия, производные циклодекстрина, монолаурат сорбитана, триэтаноламин-ацетат натрия, олеат триэтаноламина и другие подобные вещества.

Существующие в настоящее время способы получения таких лекарственных форм хорошо известны или будут очевидны специалистам в данной области; например, см. Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15th Edition, 1975 или более поздние издания.

Могут быть получены лекарственные формы или композиции, содержащие активный ингредиент в диапазоне от 0,005% до 100%, с остальной частью, составляющей наполнитель или носитель. Способы получения этих композиций известны специалистам в данной области. Рассматриваемые композиции могут содержать от 0,001% до 100% активного ингредиента, согласно одному варианту осуществления могут содержать от 0,1 до 95%, согласно другому варианту осуществления могут содержать от 0,4 до 10%.

[0276] Согласно некоторым вариантам осуществления композиции представляют собой безлактозные композиции, содержащие вспомогательные вещества, которые хорошо известны в данной области техники и перечислены, например, в Фармакопее США (USP) 25 NF20 (2002). Обычно безлактозные композиции содержат активные ингредиенты, связующее/наполнитель и смазывающее вещество в совместимых количествах. Отдельные безлактозные лекарственные формы содержат активные ингредиенты, микрокристаллическую целлюлозу, предварительно желатинизированный крахмал и стеарат магния.

[0277] Кроме того, предложены безводные композиции и лекарственные формы, содержащие активные ингредиенты, поскольку вода может способствовать распаду некоторых соединений. Например, добавление воды (например, 5%) широко распространено в качестве средства моделирования длительного хранения с целью определения таких характеристик, как срок годности или стабильность композиций с течением времени. См., например, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80. Фактически вода и тепло ускоряют распад некоторых соединений. Таким образом, влияние воды на композицию может иметь большое значение, поскольку влага и/или влажность обычно встречаются в процессе производства, обработки, упаковки, хранения, транспортировки и применения композиций.

[0278] Безводные композиции и дозированные формы, предусмотренные в настоящем документе, могут быть получены с применением безводных или с низким содержанием влаги ингредиентов и в условиях низкой влажности или низкой сырости.

[0279] Безводную композицию следует получать и хранить таким образом, чтобы сохранялись ее безводные свойства. Соответственно, безводные композиции обычно

упаковываются с применением материалов, которые, как известно, предотвращают воздействие воды, так что их можно включать в подходящие формулярные наборы. Примеры подходящей упаковки включают, но ими не ограничиваются, герметично запечатанную фольгу, пластик, однодозовые контейнеры (например, флаконы), блистерные упаковки и стрип-упаковки.

[0280] Лекарственные формы для перорального применения представляют собой твердые, гелеобразные или жидкие формы. Твердые лекарственные формы представляют собой таблетки, капсулы, гранулы и нерасфасованные порошки. Типы пероральных таблеток включают прессованные, жевательные пастилки и таблетки, которые могут иметь энтеросолюбильное покрытие, сахарное покрытие или пленочное покрытие. Капсулы могут представлять собой твердые или мягкие желатиновые капсулы, при этом гранулы и порошки могут быть представлены в нешипучей или шипучей форме с сочетанием других ингредиентов, известных специалистам в данной области.

Согласно некоторым вариантам осуществления композиции представляют собой твердые лекарственные формы, такие как, например, капсулы или таблетки. Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и т.п. могут содержать один или несколько из следующих ингредиентов или соединений аналогичной природы: связующее вещество; смазывающее вещество; разбавитель; скользящее вещество; дезинтегрирующее вещество; краситель; подсластитель; ароматизатор; смачивающее вещество; кишечнорастворимое покрытие; вещество пленочного покрытия и модифицирующее высвобождение вещество. Примеры связующих веществ включают микрокристаллическую целлюлозу, метилпарабен, полиалкиленоксиды, трагакантовую камедь, раствор глюкозы, слизь акации, раствор желатина, мелассу, поливинилпирролидин, повидон, кросповидоны, сахарозу и крахмал и производные крахмала. Смазывающие вещества включают тальк, крахмал, стеарат магния/кальция, ликоподий и стеариновую кислоту. Разбавители включают, например, лактозу, сахарозу, трегалозу, лизин, лейцин, лецитин, крахмал, каолин, соль, маннит и дикальцийфосфат. Скользящее вещество включает, помимо прочего, коллоидный диоксид кремния. Дезинтегрирующие вещества включают кроскармеллозу натрия, гликолат натрия крахмала, альгиновую кислоту, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, бентонит, метилцеллюлозу, агар и карбоксиметилцеллюлозу. Красители включают, например, любые из утвержденных сертифицированных водорастворимых красителей FD&C, их смеси; и водонерастворимые красители FD&C, осажденные на гидрате алюминия, и улучшенные красящие или для защиты от подделок красящие/опалесцирующие добавки, известные специалистам в данной области. Подсластители включают сахарозу, лактозу, маннит и

искусственные подсластители, такие как сахарин, и любое количество ароматизаторов, высушенных распылением. Ароматизаторы включают натуральные ароматизаторы, извлеченные из растений, таких как фрукты, и синтетические смеси соединений, которые вызывают приятные ощущения или маскируют неприятный вкус, такие как, но ими не ограничиваясь, мята перечная и метилсалицилат. Смачивающие вещества включают моностеарат пропиленгликоля, моноолеат сорбитана, монолаурат диэтиленгликоля и лауриловый эфир полиоксиэтилена. Энтеросолюбильные покрытия включают жирные кислоты, жиры, воски, шеллак, аммонизированный шеллак и фталаты ацетата целлюлозы. Пленочные покрытия включают гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, полиэтиленгликоль 4000 и ацетатфталат целлюлозы. Вещества, модифицирующие высвобождение, включают полимеры, например, серии Eudragit® и сложные эфиры целлюлозы.

[0281] Соединение или его производное может быть предусмотрено в композиции, которая защищает его от кислой среды желудка. Например, композиция может иметь энтеросолюбильное покрытие, которое сохраняет целостность в желудке и высвобождает активное соединение в кишечнике. Композиция также может быть составлена в сочетании с антацидом или другим подобным ингредиентом.

[0282] В случае, когда единичная дозированная форма представляет собой капсулу, она может содержать, помимо вещества вышеуказанного типа, жидкий носитель, такой как жирное масло. Кроме того, единичные дозированные формы могут содержать различные другие вещества, которые изменяют физическую форму дозированной единицы, например, покрытия из сахара и других кишечнорастворимых веществ. Соединения также можно вводить в качестве компонента эликсира, суспензии, сиропа, облатки, присыпки, жевательной резинки и т.п. Помимо активных соединений, сироп может содержать сахарозу в качестве подсластителя и некоторые консерванты, красители, красители и ароматизаторы.

[0283] Активные вещества также можно смешивать с другими активными веществами, которые не ухудшают желаемое действие, или с веществами, дополняющими желаемое действие, такими как антациды, блокаторы H_2 и диуретики. Активный ингредиент представляет собой соединение или его производное, описанное в настоящем документе. Могут быть включены более высокие концентрации, приблизительно до 98% по массе активного ингредиента.

[0284] Согласно любым вариантам осуществления, композиции таблеток и капсул могут быть покрыты оболочкой, как известно специалистам в данной области, с целью

модифицировать или поддерживать растворение активного ингредиента. Таким образом, например, они могут иметь обычное энтеросолюбильное покрытие, такое как фенилсалицилат, воски и ацетатфталат целлюлозы.

[0285] Жидкие пероральные лекарственные формы включают водные растворы, эмульсии, суспензии, растворы и/или суспензии, восстановленные из нешипучих гранул, и шипучие препараты, восстановленные из шипучих гранул. Водные растворы включают, например, эликсиры и сиропы. Эмульсии представляют собой либо “масло в воде”, либо “вода в масле”.

[0286] Эликсиры представляют собой прозрачные, подслащенные водно-спиртовые препараты. Носители, применяемые в эликсирах, включают растворители. Сиропы представляют собой концентрированные водные растворы сахара, например сахарозы, и могут содержать консервант. Эмульсия представляет собой двухфазную систему, в которой одна жидкость диспергирована в виде небольших частиц в другой жидкости. Носителями, применяемыми в эмульсиях, являются неводные жидкости, эмульгаторы и консерванты. В суспензиях применяются суспендирующие вещества и консерванты. Приемлемые вещества, применяемые в нешипучих гранулах для преобразования в жидкую лекарственную форму для перорального применения, включают разбавители, подсластители и смачивающие вещества. Приемлемые вещества, применяемые в шипучих гранулах для преобразования в жидкую пероральную лекарственную форму, включают органические кислоты и источник диоксида углерода. Во всех вышеперечисленных лекарственных формах применяются красители и ароматизаторы.

[0287] Растворители включают глицерин, сорбит, этиловый спирт и сироп. Примеры консервантов включают глицерин, метил и пропилпарабен, бензойную кислоту, бензоат натрия и спирт. Примеры неводных жидкостей, применяемых в эмульсиях, включают минеральное масло и хлопковое масло. Примеры эмульгаторов включают желатин, гуммиарабик, трагакант, бентонит и поверхностно-активные вещества, такие как полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат. Суспендирующие вещества включают карбоксиметилцеллюлозу натрия, пектин, трагакант, вигум (Veegum) и гуммиарабик. Подсластители включают сахарозу, сиропы, глицерин и искусственные подсластители, такие как сахарин. Смачивающие вещества включают моностеарат пропиленгликоля, моноолеат сорбитана, монолаурат диэтиленгликоля и лауриловый эфир полиоксиэтилена. К органическим кислотам относятся лимонная и винная кислоты. Источники углекислого газа включают бикарбонат натрия и карбонат натрия. Красители включают любые

утвержденные сертифицированные водорастворимые красители FD&C и их смеси. Ароматизаторы включают натуральные ароматизаторы, извлеченные из растений, таких как фрукты, и синтетические смеси соединений, которые создают приятные вкусовые ощущения.

[0288] Для твердой лекарственной формы раствор или суспензия, например, в пропиленкарбонате, растительных маслах или триглицеридах, инкапсулируется, согласно некоторым вариантам осуществления, в желатиновую капсулу. Такие растворы, а также их получение и инкапсулирование описаны в патентах США № 4328245; 4409239; и 4410545. Для жидкой лекарственной формы раствор, например, в полиэтиленгликоле, может быть разведен достаточным количеством жидкого носителя, например водой, чтобы его можно было легко дозировать для введения.

[0289] Альтернативно, жидкие или полутвердые пероральные композиции могут быть получены путем растворения или диспергирования активного соединения или соли в растительных маслах, гликолях, триглицеридах, эфирах пропиленгликоля (например, пропиленкарбонате) и других подобных носителях, и инкапсулирования этих растворов или суспензий в твердых или мягких желатиновых оболочках. Другие применяемые композиции включают композиции, представленные в патентах США № RE28819 и 4358603. Вкратце, такие композиции включают, но ими не ограничиваясь, композиции, содержащие соединение по настоящему изобретению, диалкилированный моно- или полиалкиленгликоль, включая, но ими не ограничиваясь, 1,2-диметоксиэтан, диглим, триглим, тетраглим, диметиловый эфир полиэтиленгликоля 350, диметиловый эфир полиэтиленгликоля 550, диметиловый эфир полиэтиленгликоля 750, где 350, 550 и 750 относятся к приблизительной средней молекулярной массе полиэтиленгликоля, и один или несколько антиоксидантов, таких как бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), бутилированный гидроксианизол (ВНА), пропилгаллат, витамин Е, гидрохинон, гидроксикумарины, этаноламин, лецитин, цефалин, аскорбиновая кислота, яблочная кислота, сорбит, фосфорная кислота, тиодипропионовая кислота и ее сложные эфиры, а также дитиокарбаматы.

[0290] Другие композиции включают, но ими не ограничиваясь, водно-спиртовые растворы, включающие ацеталь. Спирты, применяемые в этих композициях, представляют собой любые смешивающиеся с водой растворители, имеющие одну или несколько гидроксильных групп, включая, но ими не ограничиваясь, пропиленгликоль и этанол. Ацетали включают, но ими не ограничиваясь, ди(низший алкил)ацетали низших алкилальдегидов, такие как диэтилацеталь ацетальдегида.

[0291] В настоящем документе также рассматривается парентеральное введение, согласно некоторым вариантам осуществления, определяемое либо подкожной, внутримышечной, либо внутривенной инъекцией. Инъекционные препараты могут быть получены в обычных формах, либо в виде жидких растворов или суспензий, либо в твердых формах, подходящих для раствора или суспензии в жидкости перед инъекцией, либо в виде эмульсий. Инъекционные препараты, растворы и эмульсии также содержат одно или несколько вспомогательных веществ. Подходящими вспомогательными веществами являются, например, вода, физиологический раствор, декстроза, глицерин или этанол. Кроме того, при необходимости композиции для введения могут также содержать незначительные количества нетоксичных вспомогательных веществ, таких как смачивающие или эмульгирующие вещества, pH-буферные вещества, стабилизаторы, усилители растворимости и другие подобные вещества, такие как, например, ацетат натрия, сорбитанмонолаурат, триэтаноламинолеат и циклодекстрины.

[0292] В настоящем документе также рассматривается имплантация системы медленного высвобождения или пролонгированного высвобождения, что обеспечивает поддержание постоянного уровня дозирования (см., например, патент США № 3710795). Вкратце, соединение по настоящему изобретению диспергировано в твердой внутренней матрице, например, полиметилметакрилат, полибутилметакрилат, пластифицированный или непластифицированный поливинилхлорид, пластифицированный нейлон, пластифицированный полиэтилентерефталат, натуральный каучук, полиизопрен, полиизобутилен, полибутадиен, полиэтилен, сополимер этилена и винилацетата, силиконовые каучуки, полидиметилсилоксаны, сополимеры силикона и карбоната, гидрофильные полимеры, такие как гидрогели эфиров акриловой и метакриловой кислот, коллаген, сшитый поливиниловый спирт и сшитый частично гидролизованный поливинилацетат, окруженный внешней полимерной мембраной, например, полиэтилен, полипропилен, сополимеры этилена и пропилена, сополимеры этилена и этилакрилата, сополимеры этилена и винилацетата, силиконовые каучуки, полидиметилсилоксаны, неопреновый каучук, хлорированный полиэтилен, поливинилхлорид, сополимеры винилхлорида с винилацетатом, винилиденхлоридом, этиленом и пропиленом, иономерный полиэтилентерефталат, бутилкаучук, эпихлоргидриновые каучуки, сополимер этилена и винилового спирта, терполимер этилена, винилацетата и винилового спирта, и сополимер этилена и винилоксиэтанола, который нерастворим в жидкостях организма. Соединение диффундирует через внешнюю полимерную мембрану на стадии контроля скорости высвобождения. Процент активного соединения, содержащегося в

таких парентеральных композициях, в значительной степени зависит от его конкретной природы, а также от активности соединения и потребностей субъекта.

[0293] Парентеральное введение композиций включает внутривенное, подкожное и внутримышечное введение. Препараты для парентерального введения включают стерильные растворы, готовые для инъекций, стерильные сухие растворимые продукты, такие как лиофилизированные порошки, готовые к смешиванию с растворителем непосредственно перед применением, включая таблетки для подкожных инъекций, стерильные суспензии, готовые для инъекций, стерильные сухие нерастворимые продукты, готовые к смешиванию с носителем непосредственно перед применением, и стерильные эмульсии. Растворы могут быть водными или неводными.

[0294] В случае внутривенного введения, подходящие носители включают физиологический раствор или фосфатно-солевой буфер (PBS), а также растворы, содержащие загустители и солюбилизующие вещества, такие как глюкоза, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль и их смеси.

[0295] Носители, применяемые в парентеральных препаратах, включают водные носители, неводные носители, противомикробные вещества, изотонические вещества, буферы, антиоксиданты, местные анестетики, суспендирующие и диспергирующие вещества, эмульгирующие вещества, вещества, связывающее ион металла в хелатный комплекс или хелатирующие вещества и другие вещества.

[0296] Примеры водных носителей включают физиологический раствор для инъекций, раствор Рингера, изотонический раствор декстрозы, раствор стерильной воды, раствор декстрозы и лактата Рингера. Неводные парентеральные носители включают нелетучие масла растительного происхождения, хлопковое масло, кукурузное масло, кунжутное масло и арахисовое масло. К препаратам для парентерального применения, расфасованным в многоразовые контейнеры, которые включают фенолы или крезолы, ртуть, бензиловый спирт, хлорбутанол, метиловые и пропиловые эфиры парагидроксibenзойной кислоты, тимеросал, хлорид бензалкония и хлорид бензетония, необходимо добавлять антимикробные средства в бактериостатических или фунгистатических концентрациях. Изотонические средства включают хлорид натрия и декстрозу. Буферы включают фосфат и цитрат. Антиоксиданты включают бисульфат натрия. Местные анестетики включают гидрохлорид новокаина. Суспендирующие и диспергирующие агенты включают карбоксиметилцеллюлозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу и поливинилпирролидон. Эмульгаторы включают Полисорбат 80 (Твин® 80). Вещество, связывающее ион металла в хелатном комплексе

или хелатирующее вещество ионов металлов, включает ЭДТА (EDTA). Носители также включают этиловый спирт, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль для водорастворимых носителей; а также гидроксид натрия, соляную кислоту, лимонную кислоту или молочную кислоту для регулирования уровня pH.

[0297] Концентрация соединения подбирается таким образом, чтобы инъекция обеспечивала эффективное количество с получением желаемого фармакологического эффекта. Точная доза зависит от возраста, массы, площади поверхности тела и состояния пациента или животного, что известно в данной области техники.

[0298] Однодозовые парентеральные препараты упаковываются в ампулу, флакон или шприц с иглой. Все препараты для парентерального введения должны быть стерильными, что известно и применяется на практике в данной области.

[0299] Для иллюстрации, внутривенная или внутриартериальная инфузия стерильного водного раствора, содержащего активное соединение, является эффективным способом введения. Другой вариант осуществления представляет собой стерильный водный или масляный раствор или суспензию, содержащую активное вещество, вводимую, при необходимости, для достижения желаемого фармакологического эффекта.

[0300] Инъекционные препараты предназначены для местного и системного введения. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективная доза составлена таким образом, чтобы она содержала концентрацию активного соединения, по меньшей мере, от приблизительно 0,01% по массе до приблизительно 90% по массе или больше, согласно некоторым вариантам осуществления, больше 0,1% по массе активного соединения для обрабатываемой ткани(ей).

[0301] Соединение может быть суспендировано в микронизированной или другой подходящей форме или может быть модифицировано для получения более растворимого активного продукта или для получения пролекарства. Форма полученной смеси зависит от ряда факторов, включая предполагаемый способ введения и растворимость соединения в выбранном носителе или растворителе. Эффективная концентрация достаточна для уменьшения интенсивности симптомов патологического состояния и может быть определена эмпирическим путем.

[0302] Активные ингредиенты, предусмотренные в настоящем документе, можно вводить с помощью средств контролируемого высвобождения или устройств доставки, которые хорошо известны специалистам в данной области. Примеры включают, но ими не ограничиваются, примеры, описанные в патентах США № 3845770; 3916899; 3536809; 3598123; 4008719; 5674533; 5059595; 5591767; 5120548; 5073543; 5639476; 5354556;

5639480; 5733566; 5739108; 5891474; 5922356; 5972891; 5980945; 5993855; 6045830; 6087324; 6113943; 6197350; 6248363; 6264970; 6267981; 6376461; 6419961; 6589548; 6613358; 6699500 и 6740634. Такие лекарственные формы можно применять для обеспечения медленного или контролируемого высвобождения одного или нескольких активных ингредиентов с применением, например, гидроксипропилметилцеллюлозы, других полимерных матриц, гелей, проницаемых мембран, осмотических систем, многослойных покрытий, микрочастиц, липосом, микросфер или их сочетаний для обеспечения желаемого профиля высвобождения в различных пропорциях. Подходящие композиции с контролируемым высвобождением, известные специалистам в данной области, включая описанные в настоящем документе, могут быть легко выбраны для применения с активными ингредиентами, предусмотренными в настоящем документе.

[0303] Все продукты с контролируемым высвобождением имеют общую цель, заключающуюся в улучшении лекарственной терапии по сравнению с терапией, осуществляемой посредством их неконтролируемых аналогов. Предпочтительно, применение оптимально разработанного препарата с контролируемым высвобождением в терапии характеризуется применением минимального количества лекарственного вещества для лечения или контроля состояния в течение минимального промежутка времени. Преимущества композиций с контролируемым высвобождением включают расширенную активность лекарственного препарата, уменьшенную частоту приема и улучшенное соблюдение больным режима и схемы лечения. Кроме того, композиции с контролируемым высвобождением можно применять с целью оказания влияния на время начала действия или другие характеристики, такие как уровень лекарственного средства в крови, и, таким образом, они могут оказывать влияние на возникновение побочных (например, неблагоприятных) эффектов.

[0304] Большинство композиций с контролируемым высвобождением предназначены для первоначального высвобождения количества лекарственного средства (активного ингредиента), которое быстро вызывает желаемый терапевтический эффект, а также для постепенного и непрерывного высвобождения других количеств лекарственного средства с поддержанием данного уровня терапевтического или профилактического эффекта в течение длительного периода времени. Для поддержания данного постоянного уровня лекарственного средства в организме, лекарственное средство должно высвобождаться из лекарственной формы со скоростью, которая будет замещать количество лекарственного средства, метаболизируемого и выводимого из организма. Контролируемое высвобождение активного ингредиента может

стимулироваться различными условиями, включая, помимо прочего, уровень pH, температуру, ферменты, воду или другие физиологические условия или соединения.

[0305] Согласно некоторым вариантам осуществления, вещество можно вводить посредством внутривенной инфузии, имплантируемого осмотического насоса, трансдермального пластыря, липосом или других способов введения. Согласно некоторым вариантам осуществления, может применяться насос (см. Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88:507 (1980); Saudek et al., N. Engl. J. Med, 321:574 (1989)). Согласно другим вариантам осуществления могут применяться полимерные вещества. Согласно другим вариантам осуществления, система контролируемого высвобождения может размещаться вблизи терапевтической мишени, т.е. при этом требуется лишь часть системной дозы (см., например, Goodson, Medical Applications of Controlled Release, vol. 2, pp. 115 138 (1984)). Согласно некоторым вариантам осуществления, устройство с контролируемым высвобождением вводят субъекту вблизи места несоответствующей иммунной активации или опухоли. Другие системы контролируемого высвобождения рассмотрены в обзоре Langer (Science 249:1527-1533 (1990)). Активный ингредиент может быть диспергирован в твердой внутренней матрице, например, полиметилметакрилат, полибутилметакрилат, пластифицированный или непластифицированный поливинилхлорид, пластифицированный нейлон, пластифицированный полиэтилентерефталат, натуральный каучук, полиизопрен, полиизобутилен, полибутадиен, полиэтилен, сополимер этилена и винилацетата, силиконовые каучуки, полидиметилсилоксаны, сополимеры силикона и карбоната, гидрофильные полимеры, такие как гидрогели эфиров акриловой и метакриловой кислот, коллагена, сшитого поливинилового спирта и сшитого частично гидролизованного поливинилацетата, окруженного внешней полимерной мембраной, например, полиэтилен, полипропилен, сополимеры этилена и пропилена, сополимеры этилена и этилакрилата, сополимеры этилена и винилацетата, силиконовые каучуки, полидиметилсилоксаны, неопреновый каучук, хлорированный полиэтилен, поливинилхлорид, сополимеры винилхлорида с винилацетатом, винилиденхлоридом, этиленом и пропиленом, иономерный полиэтилентерефталат, бутилкаучук, эпихлоргидриновые каучуки, сополимер этилена и винилового спирта, терполимер этилена, винилацетата и винилового спирта и сополимер этилена и винилоксиэтанола, который нерастворим в жидкостях организма. Затем активный ингредиент диффундирует через внешнюю полимерную мембрану на стадии контроля скорости высвобождения. Процент активного ингредиента, содержащегося в таких парентеральных композициях, в

значительной степени зависит от их конкретной природы, а также от потребностей субъекта.

[0306] В настоящем документе представляют интерес также лиофилизированные порошки, которые могут быть восстановлены для введения в виде растворов, эмульсий и других смесей. Их также можно восстановить и получать в виде твердых веществ или гелей.

[0307] Стерильный лиофилизированный порошок получают растворением соединения по настоящему изобретению или его производного в подходящем растворителе. Растворитель может содержать вспомогательное вещество, улучшающее стабильность, или другой фармакологический компонент порошка или восстановленного раствора, полученного из порошка. Вспомогательные вещества, которые можно применять, включают, но ими не ограничиваясь, антиоксидант, буфер и наполнитель. Согласно некоторым вариантам осуществления вспомогательное вещество выбрано из декстрозы, сорбита, фруктозы, кукурузного сиропа, ксилита, глицерина, глюкозы, сахарозы и других подходящих веществ. Растворитель может содержать буфер, такой как цитрат, фосфат натрия или калия, или другой подобный буфер, известный специалистам в данной области, при приблизительно нейтральном значении pH. Последующая стерильная фильтрация раствора с последующей лиофилизацией в стандартных условиях, известных специалистам в данной области, обеспечивает желаемую композицию. Согласно некоторым вариантам осуществления, полученный раствор будет пропорционально распределяться по флаконам для лиофилизации. Каждый флакон будет содержать одну дозу или несколько доз соединения. Лيوфилизированный порошок можно хранить в соответствующих условиях, например, при температуре от приблизительно 4°C до комнатной температуры.

[0308] Восстановление данного лиофилизированного порошка водой для инъекций обеспечивает композицию для парентерального введения. Для восстановления лиофилизированный порошок добавляют в стерильную воду или другой подходящий носитель. Точное количество зависит от выбранного соединения. Такое количество можно определить эмпирически.

[0309] Смеси для местного применения получают способом, описанным для местного и системного применения. Полученная смесь может представлять собой раствор, суспензию, эмульсии и т.п. и ее получают в виде кремов, гелей, мазей, эмульсий, растворов, эликсиров, лосьонов, суспензий, настоек, паст, пен, аэрозолей, растворов для

промывок, спреев, суппозиториев, повязок, кожных пластырей или любых других лекарственных форм, подходящих для местного применения.

[0310] Соединения или их производные могут быть получены в виде аэрозолей для местного применения, например, путем ингаляции (см., например, патенты США № 4044126, 4414209 и 4364923, в которых описаны аэрозоли для доставки стероида, применяемого для лечения воспалительных заболеваний, в частности астмы). Эти композиции для введения в дыхательные пути могут быть в форме аэрозоля или раствора для небулайзера или в виде микродисперсного порошка для инсуффляции, отдельно или в сочетании с инертным носителем, таким как лактоза. В таком случае частицы композиции будут, согласно некоторым вариантам осуществления, иметь медиану геометрических диаметров частиц по массе меньше, чем 5 микрон, согласно другим вариантам осуществления, будут иметь меньше, чем 10 микрон.

[0311] Пероральные ингаляционные композиции соединений или производных, подходящие для ингаляции, включают дозирующие ингаляторы, порошковые ингаляторы и жидкие препараты для введения из небулайзера или системы дозирования отмеренных доз жидкости. Как для дозирующих ингаляторов, так и для порошковых ингаляторов кристаллическая форма соединений или производных является предпочтительной физической формой лекарственного средства, обеспечивающей более длительную стабильность продукта.

[0312] В дополнение к способам уменьшения размера частиц, известным специалистам в данной области техники, кристаллические частицы соединений или производных могут быть получены с применением сверхкритической флюидной обработки, которая обеспечивает значительные преимущества в производстве таких частиц для ингаляционной доставки путем производства вдыхаемых частиц желаемого размера за одну стадию (например, международная публикация № WO2005/025506). Контролируемый размер частиц микрокристаллов может быть выбран таким образом, чтобы гарантировать отложение значительной части соединений или производных в легких. Согласно некоторым вариантам осуществления, эти частицы имеют массовый медианный аэродинамический диаметр от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 микрон, согласно другим вариантам осуществления, от приблизительно 1 до приблизительно 5 микрон и, согласно еще одним вариантам осуществления, от приблизительно 1,2 до приблизительно 3 микрон.

[0313] Инертные и негорючие газы-вытеснители на основе гидрофторалкана (HFA) выбраны из HFA 134a (1,1,1,2-тетрафторэтан) и HFA 227e (1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан)

и предусматриваются либо отдельно, либо в соотношении, соответствующем плотности кристаллических частиц соединений или производных. Соотношение также выбирается таким образом, чтобы устранить неблагоприятное осаждение суспензии продукта или образование пены (что может вызвать необратимую агломерацию), а вместо этого обеспечить слабо флокулированную систему, которая легко диспергируется при встряхивании. Предполагается, что слабо флокулированные системы обеспечивают оптимальную стабильность емкостей дозированных аэрозольных ингаляторов (pMDI). Благодаря своим свойствам, композиция не содержит этанол и поверхностно-активные вещества/стабилизирующие вещества.

[0314] Соединения могут быть объединены в составе композиции для локального или местного применения, например, для местного нанесения на кожу и слизистые оболочки, например, в глаз, в форме гелей, кремов и лосьонов, а также для нанесения на глаз или для интракостерального или интраспинального применения. Местное введение предусматривается для трансдермальной доставки, а также для введения в глаза или слизистую оболочку или для ингаляционной терапии. Также можно вводить назальные растворы активного соединения отдельно или в сочетании с другими вспомогательными веществами.

[0315] Для назального введения препарат может содержать этерифицированное фосфонатное соединение, растворенное или суспендированное в жидком носителе, в частности, водном носителе, для аэрозольного применения. Носитель может содержать солюбилизующие или суспендирующие вещества, такие как пропиленгликоль, поверхностно-активные вещества, усилители абсорбции, такие как лецитин или циклодекстрин, или консерванты.

Растворы, в частности предназначенные для офтальмологического применения, могут быть получены в виде 0,01%-10% изотонических растворов со значением pH, составляющим приблизительно 5-7,4, с соответствующими солями.

[0316] Другие способы введения, такие как трансдермальные пластыри, включая устройства для ионофореза и электрофореза, а также ректальное введение, также рассматриваются в настоящем документе.

Трансдермальные пластыри, включая устройства для ионофореза и электрофореза, хорошо известны специалистам в данной области. Например, такие пластыри раскрыты в патентах США № 6267983, 6261595, 6256533, 6167301, 6024975, 6010715, 5985317, 5983134, 5948433 и 5860957.

[0317] Например, лекарственные формы для ректального введения представляют собой ректальные суппозитории, капсулы и таблетки системного действия. Применяемые в настоящем изобретении ректальные суппозитории означают твердые тела для введения в прямую кишку, которые расплавляются или размягчаются при температуре тела, высвобождая один или несколько фармакологически или терапевтически активных ингредиентов. Вещества, применяемые в ректальных суппозиториях, представляют собой основы или носители и вещества, повышающие температуру плавления. Примеры основ включают масло какао (масло из какао-бобов), глицерин, желатин, карбовакс (полиоксиэтиленгликоль) и соответствующие смеси моно-, ди- и триглицеридов жирных кислот. Могут применяться сочетания различных основ. К средствам, повышающим температуру плавления суппозиториям, относятся спермацет и воск. Ректальные суппозитории могут быть получены как способом прессования, так и формованием. Масса ректального суппозитория, согласно одному варианту осуществления, составляет приблизительно 2-3 г. Таблетки и капсулы для ректального применения изготавливают с использованием того же вещества и теми же методами, что и препараты для перорального применения.

[0318] Соединения, предусмотренные в настоящем документе, или их производные также могут быть объединены в составе композиции таким образом, чтобы быть нацеленными на конкретную ткань, рецептор или другую область организма субъекта, подлежащего лечению. Многие такие способы нацеливания хорошо известны специалистам в данной области. Все такие методы нацеливания рассматриваются в настоящем документе для применения в настоящих композициях. Неограничивающие примеры способов нацеливания см., например, в патентах США № 6316652, 6274552, 6271359, 6253872, 6139865, 6131570, 6120751, 6071495, 6060082, 6048736, 6039975, 6004534, 5985307, 5972366, 5900252, 5840674, 5759542 и 5709874.

[0319] Согласно некоторым вариантам осуществления, липосомальные суспензии, включая липосомы, нацеленные на ткани, например, нацеленные на опухоли липосомы, также могут быть подходящими в качестве носителей. Их можно получить способами, известными специалистам в данной области. Например, липосомальные композиции могут быть получены способом, описанным в патенте США № 4522811. Вкратце, липосомы, например, многослойные везикулы (MLV), могут быть образованы путем высушивания фосфатидилхолина и фосфатидилсерина (молярное соотношение 7:3) внутри сосуда. Добавляется раствор соединения по настоящему изобретению в не содержащем двухвалентных катионов фосфатно-солевом буфере (PBS), и колба

встряхивается с тех пор, пока не диспергируется липидная пленка. Полученные везикулы промываются с удалением неинкапсулированного соединения, осаждаются центрифугированием и затем ресуспендируются в PBS.

[0320] Соединения или их производные могут быть упакованы в виде изделий промышленного производства, содержащих упаковочный материал, соединение или его производное, представленное в настоящем документе, которое эффективно для лечения, профилактики или облегчения одного или нескольких описанных выше симптомов заболеваний или расстройств, в упаковочном материале, а также этикетку, указывающую, что соединение или композиция или его производное применяется для лечения, профилактики или облегчения одного или нескольких описанных выше симптомов заболеваний или расстройств.

[0321] Представленные в настоящем документе изделия содержат упаковочные материалы. Упаковочные материалы для применения в упаковочных продуктах хорошо известны специалистам в данной области техники. См., например, патенты США № 5323907, 5052558 и 5033252. Примеры упаковочных материалов включают, но ими не ограничиваются, блистерные упаковки, флаконы, тубики, ингаляторы, насосы, пакеты, флаконы, контейнеры, шприцы, бутылки и любой упаковочный материал, подходящий для выбранной композиции, предполагаемого способа введения и лечения. Предполагается широкий ряд лекарственных форм соединений и композиций, предусмотренных в настоящем документе, а также различные способы лечения любого заболевания или расстройства, описанного в настоящем документе.

Дозировки

[0322] Для применения в лечении или профилактики заболевания, соединения, описанные в настоящем документе, или их фармацевтические композиции вводят или применяют в терапевтически эффективном количестве. При лечении человека врач определит режим дозирования, который является наиболее подходящим в соответствии с профилактикой или лечением, а также в соответствии с возрастом, массой, стадией заболевания и другими факторами, специфичными для подлежащего лечению субъекта. Количество активного ингредиента в представленных в настоящем документе композициях, которое будет эффективным при профилактике или лечении инфекционного заболевания, будет изменяться в зависимости от природы и тяжести заболевания или состояния, а также способа введения активного ингредиента. Частота и дозировка также будут изменяться в зависимости от факторов, специфичных для каждого субъекта, в

зависимости от применяемой конкретной терапии (например, терапевтических или профилактических средств), тяжести инфекции, способа введения, а также возраста, организма, массы, реакции и история болезни субъекта.

[0323] Типичные дозы композиции включают количества активного соединения в миллиграммах или микрограммах на килограмм массы субъекта (например, от приблизительно 1 микрограмма на килограмм до приблизительно 50 миллиграммов на килограмм, от приблизительно 10 микрограммов на килограмм до приблизительно 30 миллиграммов на килограмм, от приблизительно 100 микрограммов на килограмм до приблизительно 10 миллиграммов на килограмм или от приблизительно 100 микрограммов на килограмм до приблизительно 5 миллиграммов на килограмм).

[0324] Согласно некоторым вариантам осуществления, терапевтически эффективная доза должна обеспечивать концентрацию активного ингредиента в сыворотке от приблизительно 0,001 нг/мл до приблизительно 50–200 мкг/мл. Композиции, согласно другим вариантам осуществления, должны обеспечивать дозу от приблизительно 0,0001 мг до приблизительно 70 мг соединения на килограмм массы тела в сутки. Единичные дозированные формы получают таким образом, чтобы обеспечить от приблизительно 0,01 мг, 0,1 мг или 1 мг до приблизительно 500 мг, 1000 мг или 5000 мг, и, согласно некоторым вариантам осуществления, от приблизительно 10 мг до приблизительно 500 мг активного ингредиента или сочетания необходимых ингредиентов в единичной дозированной форме.

[0325] Активный ингредиент можно вводить единовременно или можно разделить на несколько меньших доз, вводимых через определенные промежутки времени. Следует учесть, что точная дозировка и продолжительность лечения зависят от подлежащего лечению заболевания и могут быть определены эмпирически с применением известных протоколов тестирования или путем экстраполяции данных исследований *in vivo* или *in vitro* или последующих клинических исследований. Следует отметить, что концентрации и значения доз могут также изменяться в зависимости от тяжести состояния, которое необходимо облегчить. Кроме того, следует учесть, что для любого конкретного субъекта конкретные схемы дозирования должны корректироваться с течением времени в соответствии с индивидуальными потребностями и профессиональным суждением лица, вводящего или контролирующего введение композиций, а также что диапазоны концентраций, описанные в настоящем документе, приведены в качестве примера и не предназначены для ограничения объема или применения заявленных композиций.

[0326] В некоторых случаях может оказаться необходимым применение дозировки активного ингредиента, выходящие за пределы описанных в настоящем документе диапазонов, что будет очевидно специалистам в данной области. Кроме того, следует учесть, что в зависимости от реакции субъекта клиницист или лечащий врач будет знать, как и когда прерывать, корректировать или прекращать терапию.

[0327] Для системного введения, терапевтически эффективную дозу можно первоначально оценить посредством исследований *in vitro*. Например, доза может корректироваться на животных моделях для достижения диапазона циркулирующих концентраций, который включает IC_{50} , определенную в клеточной культуре (т.е. концентрацию исследуемого соединения, которая является летальной для 50% клеточной культуры), или IC_{100} , определенную в клеточной культуре (т.е. концентрация соединения, летальная для 100% культуры клеток). Такая информация может применяться для более точного определения эффективных для человека доз.

[0328] Начальные дозы также можно определить на основе данных *in vivo* (например, на животных моделях) с применением методов, которые хорошо известны в данной области. Специалист в данной области может легко оптимизировать введение человеку на основе данных, полученных на животных.

[0329] Альтернативно, начальные дозировки могут быть определены на основе вводимых доз, известных средств, путем сравнения IC_{50} , MIC и/или I_{100} конкретного соединения, раскрытого в настоящем документе, с данными известного средства и соответствующим образом корректируя начальные дозировки. Оптимальная дозировка может быть определена из этих начальных значений путем стандартной оптимизации.

[0330] В случаях местного введения или селективного накопления, эффективная локальная концентрация применяемого соединения может не быть связана с концентрацией в плазме. Специалист в данной области сможет оптимизировать терапевтически эффективные локальные дозировки без проведения ненужных экспериментов.

[0331] Предпочтительно, терапевтически эффективная доза соединений, описанных в настоящем документе, будет обеспечивать терапевтический эффект, не вызывая существенной токсичности. Токсичность соединений можно определить стандартными фармацевтическими методами на клеточных культурах или экспериментальных животных, например, путем определения LD_{50} (доза, летальная для 50% популяции) или LD_{100} (доза, летальная для 100% популяции). Соотношение доз между токсическим и терапевтическим эффектом представляет собой терапевтический

индекс. Предпочтительными являются соединения, которые демонстрируют высокие терапевтические индексы. Данные, полученные в результате данных исследований на клеточных культурах и исследований на животных, можно использовать при определении диапазона доз, который не является токсичным для применения у субъектов. Дозировка описанных в настоящем документе соединений предпочтительно находится в диапазоне циркулирующих концентраций, который включает эффективную дозу с незначительной токсичностью или с отсутствием токсичности. Дозировка может изменяться в данном диапазоне в зависимости от применяемой лекарственной формы, а также применяемого способа введения. Точная композиция, способ применения и дозировка могут быть выбраны индивидуальным врачом с учетом состояния пациента (см., например, Fingl *et al.*, 1975, in *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Ch,1, p,1).

[0332] Терапия может повторяться с перерывами. Согласно некоторым вариантам осуществления, введение одной и той же композиции, представленной в настоящем документе, можно повторять, причем введения могут быть разделены, по меньшей мере, 1 сутками, 2 сутками, 3 сутками, 5 сутками, 10 сутками, 15 сутками, 30 сутками, 45 сутками, 2 месяцами, 75 сутками, 3 месяцами или 6 месяцами.

Комбинированная терапия

[0333] Соединения формулы (I) и их фармацевтические композиции, раскрытые в настоящем документе, также можно применять в сочетании с одним или несколькими другими активными ингредиентами. Согласно конкретным вариантам осуществления, соединения формулы (I) и их фармацевтические композиции можно вводить в сочетании или последовательно с другим терапевтическим средством. Такие другие терапевтические средства включают средства, которые известны для лечения, профилактики или облегчения одного или нескольких симптомов, ассоциированных с идиопатическим фиброзом легких, интерстициальным заболеванием легких, интерстициальным заболеванием легких, связанным с системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, диабетической нефропатией, фокально-сегментарным гломерулосклерозом, хроническим заболеванием почек, неалкогольным стеатогепатитом, первичным билиарным холангитом, первичным склерозирующим холангитом, солидными опухолями, гематологическими опухолями, трансплантацией органов, синдромом Альпорта, интерстициальным заболеванием легких, постлучевым фиброзом, фиброзом, индуцированным блеомицином, фиброзом, индуцированным асбестом, фиброзом,

индуцированным гриппом, фиброзом, индуцированным коагуляцией, фиброзом, индуцированным повреждением сосудов, аортальным стенозом и фиброзом миокарда.

[0334] Типичные терапевтические средства, которые можно применять с соединениями формулы (I) и их фармацевтическими композициями, включают, но ими не ограничиваются, компоненты и фрагменты пчелиного яда, пыльцы, молока, арахиса, CpG-мотивов, коллагена, других компонентов внеклеточного матрикса, антигистаминные препараты (например, цетиризин, лоратадин, акривастин, фексофенидин, хлорфенамин и т.д.), кортикостероиды (например, пропионат флутиказона, фуроат флутиказона, дипропионат беклометазона, будесонид, циклесонид, фуроат мометазона, триамцинолон, флунизолид, преднизолон, гидрокортизон и т.д.), нестероидные противовоспалительные средства (например, аспирин, ибупрофен, напроксен и т. д.), модуляторы лейкотриенов (например, монтелукаст, зафирлукаст, пранлукаст и т. д.), ингибиторы индуцибельной синтазы оксида азота, ингибиторы триптазы, ингибиторы p38 (например, лосмапимод, дилмапимод и т. д.), ингибиторы эластазы, агонисты бета2, антагонисты DP1, антагонисты DP2, ингибиторы p1 3K дельта, лизофосфатидные ингибиторы или ингибиторы белка, активирующего 5 липоксигеназу (например, натрий 3-(3-(трет-бутилтио)-1-(4-(6-этоксипиридин-3-ил)бензил)-5-((5-метилпиридин-2-ил)метокси)-1-Н-индол-2-ил)-2,2-диметилпропаноат и т.д.), агонисты аденозина (например, аденозин, регаденозон и т.д.), антагонисты хемокинов (например, антагонисты CCR3, антагонисты CCR4 и т.д.), ингибиторы высвобождения медиаторов, DMARDS (например, метотрексат, лефлуномид, азатиоприн и т. д.), биофармацевтические терапевтические средства (например, анти-IgE, анти-TNF, анти-интерлейкины (например, анти-IL-1, анти-IL-6, анти-IL-12, анти-IL-17, анти-IL-18 и т.д.), рецепторные терапевтические средства (например, этанерцепт), интерферон, цитокины, хемокины, цитокины и модуляторы рецепторов хемокина, агонисты или антагонисты цитокинов, агонисты TLR, ингибиторы синтеза TGF (например, пирфенидон), ингибиторы тирозинкиназы, нацеленные на фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста тромбоцитов (PDGF), киназы рецепторов фактора роста фибробластов (FGF), мезилат иматиниба (например, гливек), антагонисты рецепторов эндотелина (например, амбризентан или мацитентан), антиоксиданты (например, N-ацетилцистеин (NAC), антибиотики широкого спектра действия (например, котримоксазол, тетрациклины и т. д.), ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (например, силденафил), антитела против $\alpha\beta\gamma$ и моноклональные антитела против $\alpha\beta\delta$, бронходилататоры (например, сальбутамол), бета2-агонисты длительного действия (например, сальметерол, формотерол, вилантерол и т.д.), антагонисты мускариновых

рецепторов короткого действия (например, ипратропия бромид), антагонисты мускариновых рецепторов длительного действия (например, тиотропий, умеклидиний), Lucentis® и Avastin®.

[0335] Следует учесть, что любое подходящее сочетание соединений и композиций, представленных в настоящем документе, с одним или несколькими из вышеуказанных терапевтических средств и, необязательно, с одним или несколькими дополнительными фармакологически активными веществами, рассматривается как входящее в объем настоящего изобретения. Согласно некоторым вариантам осуществления, соединения и композиции, представленные в настоящем документе, вводятся до или после введения одного или нескольких дополнительных активных ингредиентов.

[0336] Наконец, следует отметить, что существуют альтернативные способы осуществления настоящего изобретения. Соответственно, настоящие варианты осуществления следует рассматривать как иллюстративные, а не ограничительные, и изобретение не должно ограничиваться данными, приведенными в настоящем документе, однако может быть изменено в пределах объема и эквивалентов прилагаемой формулы изобретения. Все публикации и патенты, изложенные в настоящем документе, полностью включены посредством ссылки.

[0337] Следующие примеры представлены только в иллюстративных целях и не предназначены для ограничения объема изобретения.

ПРИМЕРЫ

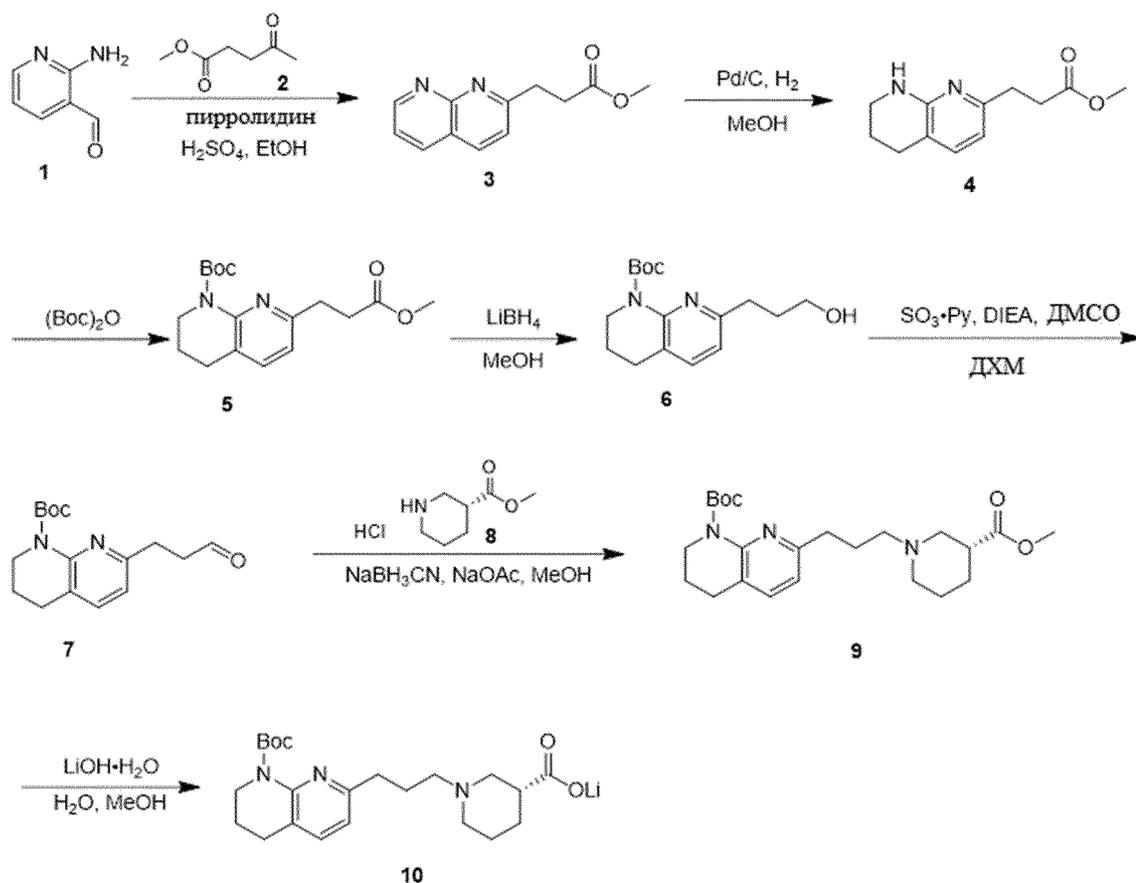


Схема 1

Фиг. 1

[0338] На фиг. 1, схеме 1, представлен синтез основного промежуточного соединения 10.

Получение соединения 3

[0339] К раствору соединения 1 (60,0 г, 491 ммоль, 1,00 экв.) и соединения 2 (70,3 г, 540 ммоль, 66,9 мл, 1,10 экв.) в EtOH (500 мл) добавляли H_2SO_4 (2,36 г, 24,0 ммоль, 1,28 мл, 0,0490 экв) и пирролидин (38,4 г, 540 ммоль, 45,1 мл, 1,10 экв). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Методом ЖХ-МС обнаруживали желаемую массу. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который растирали с EtOAc (80,0 мл) при 25°C в течение 30 минут. Соединение 3 (52,0 г, 231 ммоль, выход 47,0%, чистота 96,1%) получали в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХ-МС (M+H)⁺: 217,2; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,04 (дд, $J_1 = 4,0$ Гц, $J_2 = 1,6$ Гц, 1H), 8,13 (дд, $J_1 = 8,0$ Гц, $J_2 = 2,0$ Гц, 1H), 8,07 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,45 - 7,37 (м, 2H), 3,64 (с, 3H), 3,33 (т, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,04 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H).

Получение соединения 4

[0340] К раствору соединения **3** (52,0 г, 240 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (500 мл) добавляли Pd/C (7,60 г, 2,03 мл, чистота 10,0%) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали, продували H₂ 3 раза и перемешивали в атмосфере H₂ (50 фунт/кв. дюйм) при температуре 25°C в течение 12 часов. Методом ЖХ-МС обнаруживали один основной пик с желаемой массой. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением соединения **4** (52,2 г, неочищенное) в виде масла желтого цвета. **ЖХ-МС** (M+H)⁺: 221,3; **¹H ЯМР** (400 МГц, CDCl₃): δ 7,01 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,30 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 3,62 (с, 3H), 3,40 - 3,25 (м, 2H), 2,90 - 2,71 (м, 2H), 2,70 - 2,55 (м, 4H), 1,95 - 1,70 (м, 2H).

Получение соединения 5

[0341] Смесь соединения **4** (47,0 г, 213 ммоль, 1,00 экв.) и (Voc)₂O (139 г, 640 ммоль, 147 мл, 3,00 экв.) перемешивали при 75 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (SiO₂, Петролейный эфир:EtOAc = 1:0 - 0:1, Петролейный эфир:EtOAc = 1:1, R_f = 0,50) с получением соединения **5**. (35,0 г, 92,9 ммоль, выход 43,5%, чистота 85,1%) в виде твердого вещества желтого цвета. **¹H ЯМР** (400 МГц, CDCl₃): δ 7,29 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,84 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 3,75 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,03 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,81 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 2,72 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 1,96 - 1,86 (м, 2H), 1,52 (с, 9H); **ЖХ-МС**: (M-55)⁺: 265,2.

Получение соединения 6

[0342] К раствору соединения **5** (30,0 г, 93,6 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (300 мл) добавляли LiBH₄ (4,00 М, 30,4 мл, 1,30 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 8 часов. В анализе методом ЖХ-МС было показано, что соединения **5** полностью израсходовано и был обнаружен один основной пик с желаемой массой. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NH₄Cl (100 мл) при 0°C, и затем экстрагировали EtOAc (300 мл * 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (SiO₂, Петролейный эфир:EtOAc = 1:0 - 1:2, Петролейный эфир:EtOAc = 1:1, R_f = 0,25) с получением соединения **6** (23,0 г, 78,6 ммоль, выход 84,0%) в виде масла желтого цвета. **ЖХ-МС** (M-55)⁺: 237,3; **¹H ЯМР** (400 МГц, CDCl₃): δ 7,31 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,83 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 3,78 - 3,73 (м, 2H), 3,72 - 3,65 (м, 2H), 2,90 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,72 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 1,98 - 1,86 (м, 4H), 1,53 (с, 9H).

Получение соединения 7

[0343] К раствору соединения **6** (5,00 г, 17,1 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (DCM) (50,0 мл) добавляли ДМСО (4,01 г, 51,3 ммоль, 4,01 мл, 3,00 экв.), $\text{SO}_3 \cdot \text{Py}$ (8,17 г, 51,3 ммоль, 3,00 экв.) и диизопропилэтиламин (DIEA) (6,63 г, 51,3 ммоль, 8,94 мл, 3,00 экв.), и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Анализ методом ЖХ-МС показал, что соединение **6** было полностью израсходовано. Реакционную смесь промывали насыщенным раствором лимонной кислоты (30,0 мл * 3), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **7** (6,00 г, неочищенное) в виде масла коричневого цвета. **ЖХ-МС** (M-55)⁺: 235,2; **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 9,76 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,93 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,62 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,97 - 2,87 (м, 2H), 2,85 - 2,77 (м, 2H), 2,68 (т, $J = 6,4$ Гц, 2H), 1,83 - 1,76 (м, 2H), 1,43 (с, 9H).

Получение соединения 9

[0344] К раствору соединения **7** (4,00 г, 13,7 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (40,0 мл) добавляли AcONa (1,47 г, 17,9 ммоль, 1,30 экв.), NaBH_3CN (1,73 г, 27,5 ммоль, 2,00 экв.) и соединение **8** (2,97 г, 16,5 ммоль, 1,20 экв., HCl). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. В анализе методом ЖХ-МС обнаруживали ~50% желаемой массы. Реакционную смесь гасили добавлением воды (15,0 мл) при 0°C и экстрагировали EtOAc (40,0 мл * 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (30,0 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Анализ методом ВЭЖХ показал 50,5% желаемого соединения. Для дальнейшей очистки неочищенный продукт объединяли с аналогичной реакцией, осуществляемой в масштабе 1,80 г. Объединенный неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (основное условие, колонка: Kromasil Eternity XT 250 * 80 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.) - ацетонитрил (ACN)]; В%: 45% 70%, 17 мин). Соединение **9** (2,35 г, 5,63 ммоль, выход 20,43%) получали в виде масла коричневого цвета. **ЖХ-МС** (M+H)⁺: 418,3; чистота согласно **ВЭЖХ**: 50,5% (220 нм); **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7,39 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,61 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 3,58 (с, 3H), 2,80 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 2,67 (т, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2,59 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H), 2,49 - 2,44 (м, 1H), 2,30 (т, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,12 (т, $J = 10,0$ Гц, 1H), 1,96 (т, $J = 10,4$ Гц, 1H), 1,85 - 1,73 (м, 5H), 1,66 - 1,57 (м, 1H), 1,48 - 1,44 (м, 1H), 1,43 (с, 9H), 1,40 - 1,35 (м, 1H); хиральная чистота согласно данным сверхкритической жидкостной хроматографии **СФХ**: 95,6%.

Получение соединения 10

[0345] К раствору соединения **9** (2,35 г, 5,63 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (20,0 мл) добавляли раствор LiOH·H₂O (354 мг, 8,44 ммоль, 1,50 экв.) в H₂O (5,00 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 6 часов. Анализ методом ЖХ-МС показал, что соединение **9** было полностью израсходовано и был обнаружен один основной пик с желаемой массой. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **10** (2,31 г, неочищенное) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС (M+H)⁺: 404,1.

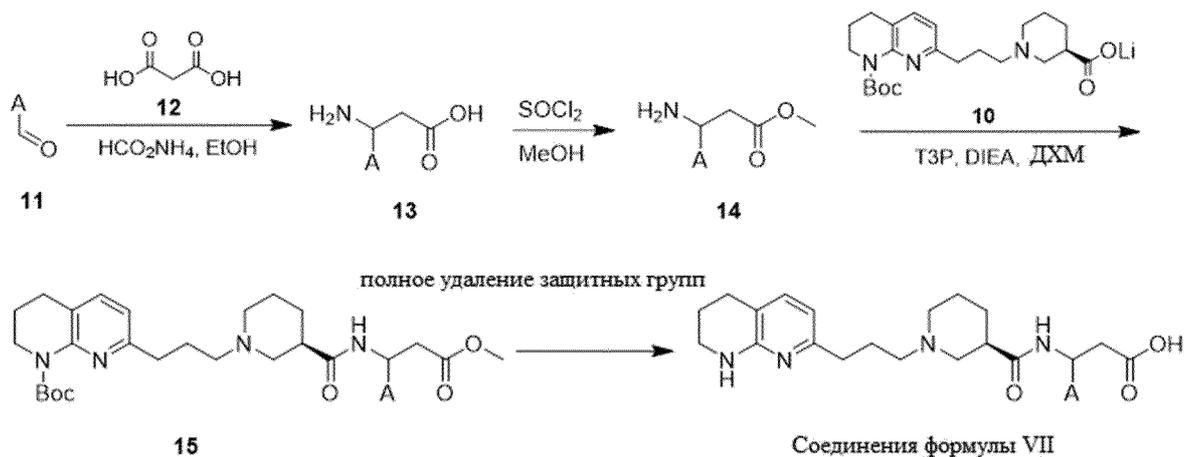


Схема 2

Фиг. 2

[0346] На фиг. 2, схеме 2 выше проиллюстрированы общие способы получения некоторых соединений формулы (VII).

Общий способ получения аминокислот **13**

[0347] К раствору альдегида **11** (1,00 экв.) и малоновой кислоты **12** (1,10 экв.) в EtOH (2,00 мл) добавляли аммиак и муравьиную кислоту (2,00 экв.). Смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 12 часов. Реакцию контролировали методом ТСХ и ЖХ-МС, смесь концентрировали в вакууме с получением сырого продукта **13**, структуру которого подтверждали методом ЖХ-МС.

Общий способ получения сложных аминоэфиров **14**

[0348] К раствору аминокислоты **13** (1,00 экв.) в MeOH (2,00 мл) добавляли SOCl₂ (0,50 экв.) и смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Реакцию контролировали посредством ТСХ и ЖХ-МС, и смесь концентрировали с получением сложного аминоэфира **14**.

Общий способ получения сложных аминоэфиров **15**

[0349] К раствору сложного аминокэфира **14** (1,00 экв.) и соединения **10** (1,00 экв.) в DCM (2,00 мл) добавляли T3P (1,00 экв.) и DIEA (1,00 экв.). Смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 5 часов и контролировали посредством ТСХ и ЖХ-МС. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10,0 мл) и экстрагировали DCM (10,0 мл * 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (20,0 мл), сушили над высушивающим Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini NX C18 75 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: вода (10 mM NH₄HCO₃) – ацетонитрил) с получением соединения **15**.

Общий способ получения некоторых соединений формулы (VII)

[0350] Соединение **15** (1,00 экв.) растворяли в растворе HCl (121 экв.) и перемешивали при температуре 60°C в течение 2 часов под контролем ТСХ и ЖХ-МС. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 80 * 40 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl) - ACN]) с получением соединения формулы (VII). При необходимости применяли сверхкритическую флюидную хроматографию (СФХ) для разделения изомеров (энантиомеров, или диастереомеров, или эпимеров).

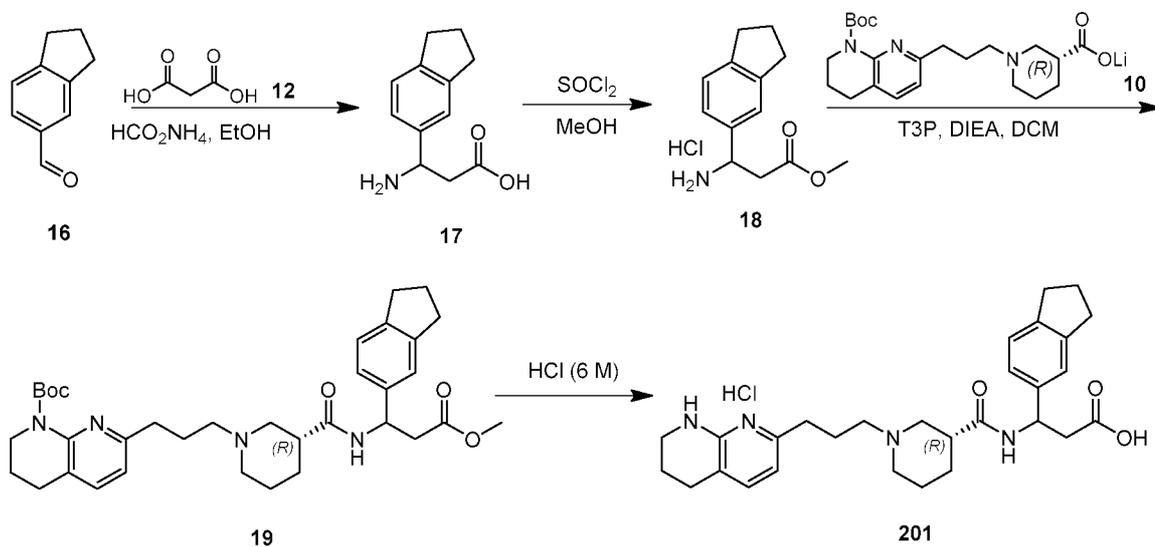


Схема 3

[0351] На схеме 3 показан синтез соединения **201**, который иллюстрирует синтез соединений формулы (VII), показанной на фиг. 2, схеме 2.

Получение 3-амино-3-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)пропановой кислоты (17)

[0352] К раствору 2,3-дигидро-1H-инден-5-карбальдегида **16**, (300 мг, 2,05 ммоль, 1,00 экв.) и малоновой кислоты **12**, 235 мг, 2,26 ммоль, 235 мкл, 1,10 экв.) в EtOH (2,00 мл) добавляли аммиак; муравьиную кислоту (259 мг, 4,10 ммоль, 2,00 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 часов, затем анализ методом ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 5:1, R_f (P1) = 0,80) показал, что соединение **16** было полностью израсходовано. Смесь концентрировали с получением неочищенной 3-амино-3-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)пропановой кислоты **17** в виде твердого вещества белого цвета (200 мг), структуру которого подтверждали посредством ЖХ-МС.

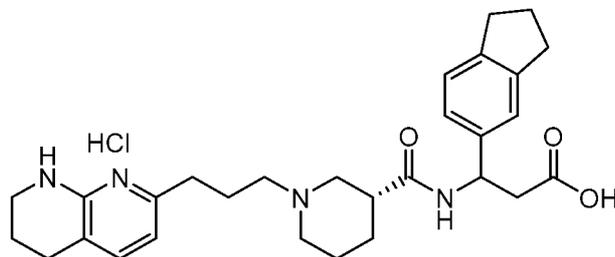
Получение гидрохлорида метил 3-амино-3-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)пропаноата (18)

[0353] К раствору соединения **17** (100 мг, 487 мкмоль, 1,00 экв.) в MeOH (2,00 мл) добавляли SOCl_2 (29,0 мг, 244 мкмоль, 17,7 мкл, 0,500 экв.) и смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Методом ЖХ-МС обнаруживали присутствие желаемой массы. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного гидрохлорида метил 3-амино-3-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)пропаноата **18** (70,0 мг, твердое вещество белого цвета). ЖХ-МС (M+H)⁺: 220,2.

Получение трет-бутил 7-(3-((3R)-3-((1-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-3-метилокси-3-оксопропил)карбамоил)пиперидин-1-ил)пропил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилата (19)

[0354] К раствору соединения **18** (70,0 мг, 274 мкмоль, 1,00 экв., HCl) и соединения **10** (117 мг, 274 мкмоль, 1,00 экв., LiOH) в DCM (2,00 мл) добавляли ТЗР (174 мг, 274 мкмоль, 163 мкл, чистота 50,0%, 1,00 экв.), DIEA (35,4 мг, 274 мкмоль, 47,7 мкл, 1,00 экв.) и смесь перемешивали при 25°C в течение 5 часов, затем анализ методом ЖХ-МС показал, что соединение **18** было полностью израсходовано. Был обнаружен основной новый пик соответствующей массы. Реакционную смесь разбавляли H_2O (10,0 мл) и экстрагировали DCM (10,0 мл * 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (20,0 мл), сушили над высушивающим Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini - NX C18 75 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 15% - 85%, 18 мин) с получением соединения **19** (40,0 мг, 66,1 мкмоль, выход 24,2%) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС (M+H)⁺: 605,6.

Пример 1: гидрохлорид 3-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановой кислоты (201)



201

[0355] Соединение **19** (40,0 мг, 66,1 мкмоль, 1,00 экв.) растворяли в HCl (6,00 M, 1,33 мл, 121 экв.) и перемешивали при 60°C в течение 2 часов, затем желаемый продукт обнаруживали методом ЖХ-МС. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 80 * 40 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl) - ACN]; В%: 0% - 60%, 10 мин) с получением соединения **201** (24,03 мг, 44,8 мкмоль, выход 67,7%, чистота 98,3%, HCl) в виде твердого вещества белого цвета. **ЖХ-МС** (M+H)⁺: 491,4; **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 14,1 - 14,0 (м, 1H), 10,7 - 10,6 (м, 1H), 8,83 - 8,65 (м, 1H), 8,25 - 7,84 (м, 1H), 7,62 (т, J = 6,8 Гц, 1H), 7,16 - 7,10 (м, 2H), 7,09 - 7,03 (м, 1H), 6,70 - 6,64 (м, 1H), 5,21 - 5,08 (м, 1H), 3,36 - 3,21 (м, 5H), 3,08 - 3,00 (м, 2H), 2,96 - 2,69 (м, 12H), 2,68 - 2,61 (м, 2H), 2,20 - 2,05 (м, 2H), 2,02 - 1,96 (м, 2H), 1,93 - 1,81 (м, 4H). Препаративная СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AS (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O IPA]; В%: 65% - 65%, 4,0 мин; 20 мин, СФХ (EW24694-70-P1A_A13), Время удерживания (RT) (пик 1) = 0,541 мин, RT (пик 2) = 1,521 мин).

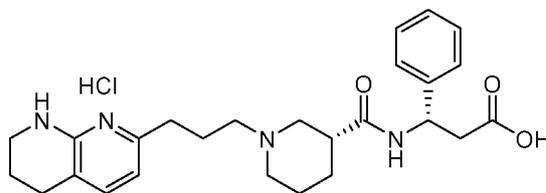
[0356] Стереоизомеры соединения **201** разделяли посредством препаративной СФХ (Препаративная СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AS (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O IPA]; В%: 65% - 65%, 4,0 мин; 20 мин, СФХ, RT (пик 1) = 0,541 мин, RT (пик 2) = 1,521 мин) с получением двух изомеров: соединение **201-A** и соединение **201-B**.

[0357] Соединение **201-A**: **¹H ЯМР** (400 МГц, CDCl₃): δ 10,6 (ушир. с, 1H), 9,28 (ушир. с, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,23 - 7,17 (м, 2H), 7,11 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,24 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 5,45 - 5,43 (м, 1H), 3,43 - 3,36 (м, 2H), 3,30 - 3,26 (м, 1H), 3,07 - 2,92 (м, 3H), 2,91 - 2,75 (м, 7H), 2,70 - 2,64 (м, 3H), 2,55 - 2,39 (м, 3H), 2,14 - 2,08 (м, 1H), 2,05 - 1,99 (м, 2H), 1,89 - 1,82 (м, 2H), 1,79 - 1,73 (м, 1H), 1,66 - 1,53 (м, 2H), 1,33 - 1,25 (м, 2H); **ЖХ-МС**

(M+H)⁺: 491,2; чистота согласно **ВЭЖХ**: 85,3% (220 нм); хиральная чистота согласно **СФХ**: 100%.

[0358] Соединение **201-В**: **¹H ЯМР** (400 МГц, CDCl₃): δ 8,84 (ушир. с, 1H), 8,40 (ушир. с, 1H), 7,30 (д, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,15 - 7,10 (м, 2H), 6,48 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,34 - 5,33 (м, 1H), 4,06 - 4,00 (м, 1H), 3,73 (ушир. с, 1H), 3,51 - 3,40 (м, 3H), 3,24 - 3,15 (м, 2H), 3,05 - 2,98 (м, 1H), 2,95 - 2,78 (м, 8H), 2,75 - 2,71 (м, 3H), 2,37 - 2,29 (м, 1H), 2,06 - 2,00 (м, 2H), 1,95 - 1,87 (м, 3H), 1,75 - 1,64 (м, 1H), 1,49 - 1,39 (м, 1H), 1,34 - 1,24 (м, 3H), 1,21 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H); **ЖХ-МС** (M+H)⁺: 491,2; чистота согласно **ВЭЖХ**: 91,5% (215 нм); хиральная чистота согласно **СФХ**: 97,8%.

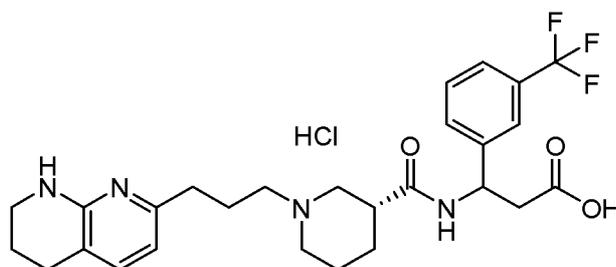
Пример 2: гидрохлорид **(S)-3-фенил-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановой кислоты (202)**



202

[0359] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 2, схеме 2, получали соединение **202**. **ЖХ-МС** (M+H)⁺: 451,4; **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 14,1 (с, 1H), 10,9 (ушир. с, 1H), 8,78 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,63 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,33 - 7,30 (м, 4H), 7,24 - 7,22 (м, 1H), 6,68 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,17 - 5,12 (м, 1H), 3,43 - 3,41 (м, 4H), 3,06 - 3,02 (м, 2H), 2,93 - 2,89 (м, 2H), 2,75 - 2,68 (м, 5H), 2,68 - 2,65 (м, 2H), 2,12 - 2,09 (м, 2H), 1,97 - 1,90 (м, 2H), 1,83 - 1,80 (м, 3H), 1,33 - 1,27 (м, 1H); чистота согласно **ВЭЖХ**: 99,5% (215 нм); хиральная чистота согласно **СФХ**: 100%.

Пример 3: гидрохлорид **3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)-3-(3-(трифторметил)фенил)пропановой кислоты (203)**



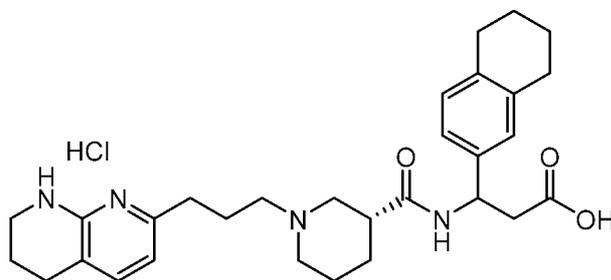
203

[0360] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 2, схеме 2, получали соединение **203**, которое разделяли с применением общего способа примера 1 с получением двух изомеров: соединение **203-А** и соединение **203-В**.

[0361] Соединение **203-А**: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,76 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,64 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,58 - 7,52 (м, 2H), 7,13 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,31 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,24 (кв., $J = 6,0$ Гц, 1H), 3,25 - 3,19 (м, 3H), 2,69 (д, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2,64 - 2,56 (м, 3H), 2,44 - 2,36 (м, 3H), 2,34 - 2,25 (м, 3H), 2,24 - 2,15 (м, 1H), 1,79 - 1,65 (м, 4H), 1,62 - 1,50 (м, 3H), 1,46 - 1,38 (м, 1H); ЖХ-МС (M+H) $^+$: 519,1.

[0362] Соединение **203-В**: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,86 - 8,78 (м, 1H), 7,66 - 7,46 (м, 4H), 7,07 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,92 - 6,73 (м, 1H), 6,27 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,20 (кв., $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,25 - 3,21 (м, 3H), 2,76 - 2,68 (м, 1H), 2,65 - 2,57 (м, 4H), 2,47 - 2,42 (м, 2H), 2,41 - 2,32 (м, 2H), 2,31 - 2,24 (м, 2H), 2,04 - 1,95 (м, 1H), 1,78 - 1,67 (м, 4H), 1,66 - 1,57 (м, 2H), 1,47 - 1,30 (м, 2H); ЖХ-МС (M+H) $^+$: 519,1.

Пример 4: 3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)-3-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)пропановая кислота (204)



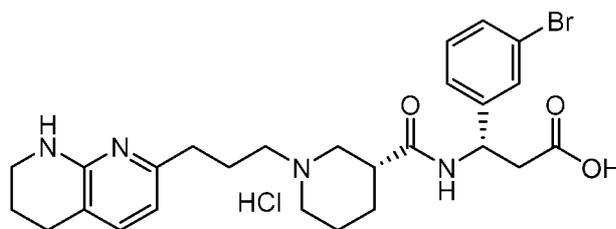
204

[0363] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 2, схеме 2, получали соединение **204**, которое разделяли с применением общего способа примера 1 с получением двух изомеров: соединение **204-А** и соединение **204-В**.

[0364] Соединение **204-А**: $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 10,7 - 10,6 (м, 1H), 9,96 - 9,75 (м, 1H), 7,18 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,92 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,21 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,46 - 5,35 (м, 1H), 4,78 - 4,51 (м, 1H), 3,47 - 3,32 (м, 2H), 2,95 - 2,80 (м, 5H), 2,71 - 2,55 (м, 8H), 2,52 - 2,37 (м, 3H), 2,33 - 2,30 (м, 1H), 2,01 - 1,90 (м, 2H), 1,89 - 1,84 (м, 2H), 1,64 - 1,55 (м, 2H), 1,32 - 1,21 (с, 6H); **ЖХ-МС** (M+H) $^+$: 505,6.

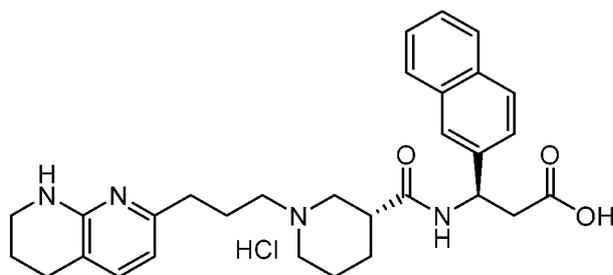
[0365] Соединение **204-В**: $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 10,7 (ушир. с, 1H), 9,34 (ушир. с, 1H), 7,19 - 7,15 (м, 3H), 6,95 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,24 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,43 - 5,41 (м, 1H), 3,39 (ушир. с, 2H), 3,32 - 3,29 (м, 1H), 3,12 - 2,95 (м, 3H), 2,93 - 2,77 (м, 3H), 2,74 - 2,60 (м, 7H), 2,51 - 2,35 (м, 3H), 2,22 - 1,99 (м, 4H), 1,90 - 1,81 (м, 2H), 1,60 - 1,46 (м, 2H), 1,39 - 1,24 (м, 4H); **ЖХ-МС**: (M+H) $^+$: 505,5.

Пример 5: **гидрохлорид (S)-3-(3-бромфенил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановой кислоты (205)**

**205**

[0366] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 2, схеме 2, получали соединение **205**. **ЖХ-МС** (M+H) $^+$: 531,0; $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,79 (ушир. с, 1H), 8,12 - 7,66 (м, 1H), 7,64 - 7,53 (м, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,44 - 7,42 (м, 1H), 7,34 - 7,25 (м, 2H), 6,63 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 5,15 - 5,09 (м, 1H), 3,51 - 3,40 (м, 5H), 3,05 (т, 8,0 Гц, 3H), 2,92 - 2,91 (м, 2H), 2,78 - 2,67 (м, 6H), 2,17 - 2,06 (м, 2H), 1,95 - 1,77 (м, 5H).

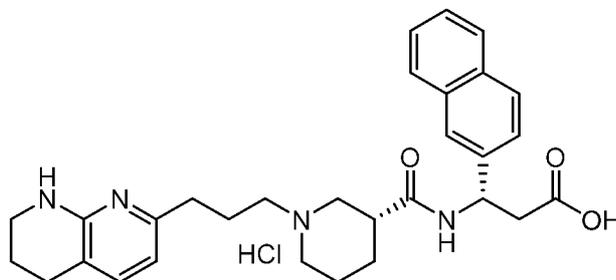
Пример 6: **гидрохлорид (R)-3-(нафталин-2-ил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановой кислоты (206)**



206

[0367] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 2, схеме 2, получали соединение **206**. **ЖХ-МС** (M+H)⁺: 501,3; **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 14,1 (с, 1H), 10,8 (с, 1H), 8,88 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,89 - 7,86 (м, 3H), 7,77 (с, 1H), 7,62 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,54 - 7,44 (м, 3H), 6,67 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,31 (кв., *J* = 7,2 Гц, 1H), 3,41 - 3,38 (м, 2H), 3,13 - 2,87 (м, 5H), 2,88 - 2,81 (м, 7H), 2,21 - 2,06 (м, 2H), 2,02 - 1,75 (м, 5H), 1,41 - 1,20 (м, 2H); чистота согласно **ВЭЖХ**: 93,9% (220 нм); хиральная чистота согласно **СФХ**: 100%.

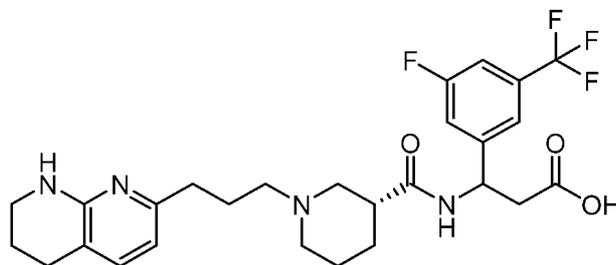
Пример 7: гидрохлорид **(S)-3-(нафталин-2-ил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановой кислоты (207)**



207

[0368] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 2, схеме 2, получали соединение **207**. **ЖХ-МС** (M+H)⁺: 501,1; **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 14,3 (с, 1H), 11,0 (с, 1H), 8,90 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,89 - 7,87 (м, 3H), 7,80 (с, 1H), 7,59 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,52 - 7,46 (м, 3H), 6,64 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,31 (кв., *J* = 7,2 Гц, 1H), 3,41 - 3,38 (м, 1H), 3,09 - 2,96 (м, 3H), 2,95 - 2,91 (м, 2H), 2,86 - 2,69 (м, 8H), 2,20 - 2,12 (м, 2H), 2,03 - 2,88 (м, 2H), 2,86 - 2,70 (м, 4H), 1,51 - 1,45 (м, 1H); чистота согласно **ВЭЖХ**: 93,7% (220 нм); хиральная чистота согласно **СФХ**: 100%.

Пример 8: 3-(3-фтор-
5-(трифторметил)фенил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-
ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота (208)



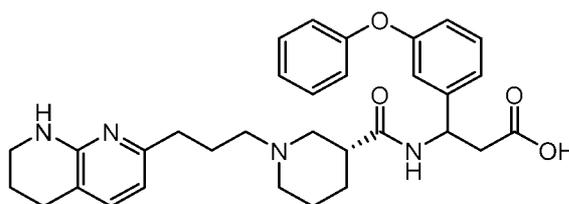
208

[0369] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 2, схеме 2, получали соединение **208**, которое разделяли в соответствии с общим способом примера 1 с получением двух изомеров: соединение **208-А** и соединение **208-В**.

[0370] Соединение **208-А**: $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 10,6 (с, 1H), 10,04 (ушир. с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,29 (д, $J = 10$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,23 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,55 - 5,52 (м, 1H), 3,39 (т, $J = 5,20$ Гц, 2H), 3,02 (с, 2H), 2,91 - 2,86 (м, 3H), 2,67 (т, $J = 6,0$ Гц, 4H), 2,56 - 2,51 (м, 1H), 2,48 - 2,43 (м, 3H), 2,01 (д, $J = 12,4$ Гц, 2H), 1,90 - 1,79 (м, 6H); **ЖХ-МС**: (M+H) $^+$: 537,3; чистота согласно **ВЭЖХ**: 100% (220 нм); хиральная чистота согласно **СФХ**: 100%.

[0371] Соединение **208-В**: $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 9,20 (ушир. с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,46 - 7,30 (м, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,11 (д, $J = 8$ Гц, 1H), 6,33 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,41 (с, 1H), 3,49 - 3,37 (м, 2H), 3,29 - 3,00 (м, 2H), 2,92 - 2,84 (м, 5H), 2,77 - 2,49 (м, 5H), 2,42 - 2,30 (ушир. с, 1H), 2,20 - 1,65 (м, 3H), 1,86 (т, $J = 5,2$ Гц, 3H), 1,75 (с, 2H); **ЖХ-МС**: (M+H) $^+$: 537,7; хиральная чистота согласно **СФХ**: 100%.

Пример 9:
3-(3-феноксифенил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-
ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота (209)



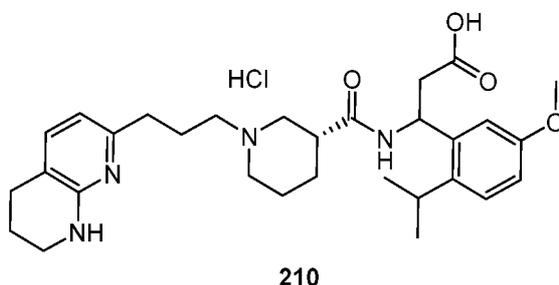
209

[0372] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 2, схеме 2, получали соединение **209**, которое разделяли в соответствии с общим способом примера 1 с получением двух изомеров: соединение **209-А** и соединение **209-В**.

[0373] Соединение **209-А**: $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,65 - 8,63 (м, 1H), 7,36 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,30 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,13 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,06 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H), 6,99 - 6,95 (м, 3H), 6,84 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,16 - 5,11 (м, 1H), 3,26 - 3,22 (м, 4H), 2,64 - 2,56 (м, 4H), 2,46 - 2,41 (м, 3H), 2,33 - 2,29 (м, 2H), 2,23 (т, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,08 - 1,95 (м, 2H), 1,79 - 1,66 (м, 4H), 1,59 - 1,58 (м, 2H); **ЖХ-МС** (M+H) $^+$: 543,4.

[0374] Соединение **209-В**: $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,75 (ушир.с, 1H), 7,39 (т, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,32 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,12 - 7,08 (м, 2H), 7,01 - 6,98 (м, 3H), 6,84 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,40 (ушир.с, 1H), 5,15 - 5,13 (м, 1H), 3,33 - 3,25 (м, 4H), 3,06 - 2,96 (м, 3H), 2,91 - 2,79 (м, 2H), 2,68 - 2,63 (м, 4H), 2,57 - 2,54 (м, 2H), 2,01 (ушир.с, 2H), 1,87 - 1,75 (м, 5H), 1,52 - 1,49 (м, 1H); **ЖХ-МС** (M+H) $^+$: 543,4.

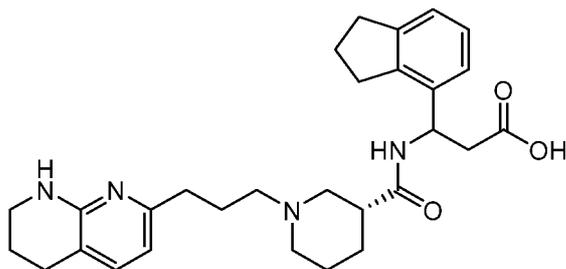
Пример 10: гидрохлорид **3-(2-изопропил-5-метилоксифенил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановой кислоты (210)**



210

[0375] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 2, схеме 2, получали соединение **210**. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 14,1 (ушир.с, 1H), 10,9 - 10,7 (м, 1H), 8,79 - 8,75 (м, 1H), 8,09 - 7,99 (м, 1H), 7,62 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,97 - 6,89 (м, 1H), 6,83 - 6,76 (м, 1H), 6,69 - 6,60 (м, 1H), 5,52 - 5,44 (м, 1H), 3,71 - 3,70 (м, 3H), 3,42 - 3,34 (м, 6H), 3,24 - 3,15 (м, 1H), 3,09 - 2,98 (м, 2H), 2,93 - 2,2,86 (м, 2H), 2,77 - 2,71 (м, 4H), 2,67 - 2,59 (м, 1H), 2,20 - 2,07 (м, 2H), 1,97 - 1,90 (м, 1H), 1,86 - 1,81 (м, 2H), 1,55 - 1,42 (м, 1H), 1,23 (с, 2H), 1,18 (д, $J = 8,0$ Гц, 6H); **ЖХ-МС** (M+H) $^+$: 523,2.

Пример 11: **3-(2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота (211)**



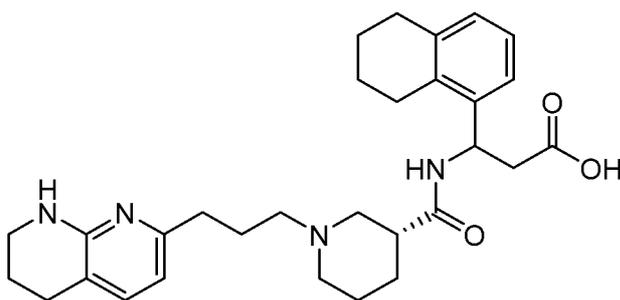
211

[0376] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 2, схеме 2, получали соединение **211**, которое разделяли в соответствии с общим способом примера 1 с получением двух изомеров: соединение **211-А** и соединение **211-В**.

[0377] Соединение **211-А**: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,53 - 8,42 (м, 1H), 7,10 - 7,01 (м, 4H), 6,57 - 6,51 (м, 1H), 6,47 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,21 - 5,16 (м, 1H), 3,24 - 3,22 (м, 2H), 2,93 - 2,81 (м, 5H), 2,69 - 2,66 (м, 1H), 2,62 - 2,56 (м, 5H), 2,33 - 2,32 (м, 2H), 2,29 - 2,24 (м, 2H), 2,03 - 1,92 (м, 4H), 1,77 - 1,66 (м, 4H), 1,64 - 1,54 (м, 2H), 1,26 - 1,24 (м, 3H); ЖХ-МС (M+H) $^+$: 419,5.

[0378] Соединение **211-В**: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,72 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,18 - 7,05 (м, 4H), 6,34 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 5,26 - 5,19 (м, 1H), 3,251 - 3,20 (м, 2H), 3,04 - 2,96 (м, 3H), 2,94 - 2,79 (м, 8H), 2,64 - 2,60 (м, 4H), 2,03 - 1,96 (м, 4H), 1,84 - 1,71 (м, 4H), 1,59 - 1,44 (м, 2H), 1,26 - 1,24 (м, 3H); ЖХ-МС (M+H) $^+$: 419,5.

Пример 12: 3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)-3-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-ил)пропановая кислота (212)



212

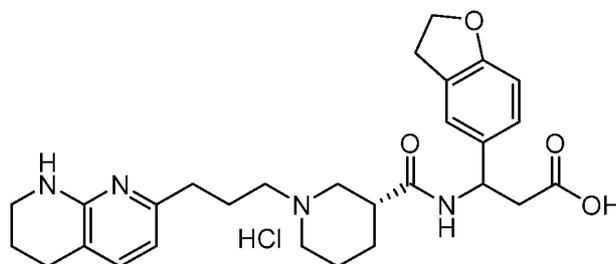
[0379] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 2, схеме 2, получали соединение **212**, которое разделяли в соответствии с общим способом примера 1 с получением двух изомеров: соединение **212-А** и соединение **212-В**.

[0380] Соединение **212-А**: ^1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,52 (с, 1H), 7,13 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,02 (д, $J = 6,4$ Гц, 2H), 6,90 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 6,51 (с, 1H), 6,24 (д, $J = 6,8$ Гц,

1H), 5,33 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 3,30 - 3,19 (м, 3H), 2,90 - 2,80 (м, 1H), 2,75 - 2,55 (м, 7H), 2,44 - 2,38 (м, 1H), 2,35 - 2,20 (м, 3H), 2,08 - 1,90 (м, 2H), 1,80 - 1,60 (м, 8H), 1,59 - 1,50 (м, 1H), 1,48 - 1,25 (м, 2H), 1,15 - 1,10 (м, 3H); **ЖХ-МС** (M+H)⁺: 505,5.

[0381] Соединение **212-В**: **¹H ЯМР**: (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,52 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,12 - 7,01 (м, 2H), 6,92 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,58 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,33 (т, $J = 6,4$ Гц, 1H), 3,37 - 3,33 (м, 2H), 3,31 - 3,26 (м, 1H), 3,07 - 3,01 (м, 2H), 2,93 - 2,84 (м, 1H), 2,82 - 2,73 (м, 2H), 2,73 - 2,61 (м, 7H), 2,60 - 2,56 (м, 2H), 2,06 - 1,93 (м, 2H), 1,85 - 1,57 (м, 9H), 1,53 - 1,35 (м, 1H), 1,22 - 1,12 (м, 2H); **ЖХ-МС** (M+H)⁺: 505,5.

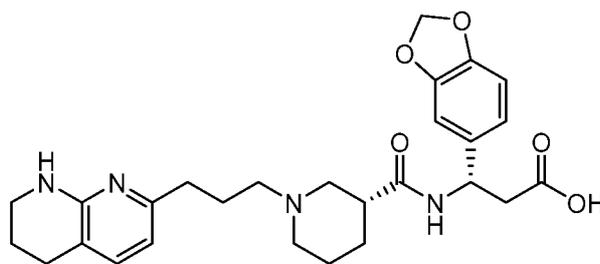
Пример 13: гидрохлорид **3-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановой кислоты (213)**



213

[0382] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 2, схеме 2, получали соединение **213**. **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 14,3 (ушир. с, 1H), 10,9 (ушир. с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,65 - 7,57 (м, 1H), 7,16 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,01 (т, $J = 6,4$ Гц, 1H), 6,71 - 6,61 (м, 2H), 5,15 - 5,00 (м, 1H), 4,48 (т, $J = 8,8$ Гц, 2H), 3,62 - 3,56 (м, 1H), 3,18 - 2,98 (м, 5H), 2,93 - 2,84 (м, 2H), 2,81 - 2,69 (м, 5H), 2,68 - 2,56 (м, 2H), 2,48 - 2,40 (м, 2H), 2,20 - 2,07 (м, 2H), 1,96 - 1,74 (м, 5H), 1,52 - 1,25 (м, 1H); **ЖХ-МС** (M+H)⁺: 493,3.

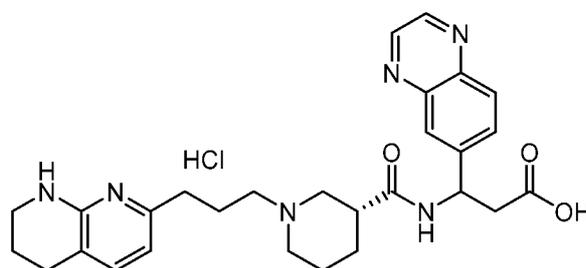
Пример 14: **(S)-3-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота (214)**



214

[0383] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 2, схеме 2, получали соединение **214**. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 10,7 (ушир. с, 1H), 9,62 (ушир. с, 1H), 7,20 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,92 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 6,86 (дд, $J_1 = 8,0$ Гц, $J_2 = 1,2$ Гц, 1H), 6,70 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,24 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,88 - 5,87 (м, 2H), 5,36 (ушир. с, 1H), 3,41 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,93 - 2,89 (м, 4H), 2,79 (д, $J = 4,4$ Гц, 2H), 2,69 (т, $J = 6,0$ Гц, 4H), 2,56 - 2,55 (м, 2H), 2,40 - 2,38 (м, 1H), 1,90 - 1,86 (м, 5H), 1,82 - 1,79 (м, 1H), 1,67 (ушир. с, 2H); ЖХ-МС (M+H)^+ : 495,4.

Пример 15: **3-(хиноксалин-6-ил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота (215)**



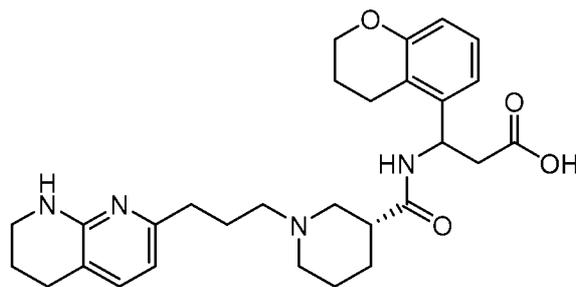
215

[0384] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 2, схеме 2, получали соединение **215**, которое разделяли в соответствии с общим способом примера 1 с получением двух изомеров: соединение **215-А** и соединение **215-В**.

[0385] Соединение **215-А**: $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 14,18 (с, 1H), 10,96 (с, 1H), 9,03 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,93 (д, $J = 3,6$ Гц, 2H), 8,06 - 8,03 (м, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,86 - 7,84 (м, 1H), 7,62 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,68 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,39 - 5,37 (м, 1H), 3,49 - 3,43 (м, 4H), 3,04 - 2,85 (м, 4H), 2,83 - 2,75 (м, 4H), 2,73 - 2,72 (м, 4H), 2,18 - 2,11 (м, 2H), 1,99 - 1,93 (м, 2H), 1,83 - 1,80 (м, 3H); ЖХ-МС (M+H)^+ : 503,4.

[0386] Соединение **215-В**: $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 14,12 (с, 1H), 10,80 (с, 1H), 9,01 - 8,99 (м, 1H), 8,94 - 8,93 (м, 2H), 8,09 - 8,07 (м, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,88 - 7,86 (м, 1H), 7,60 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,65 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,38 (кв., $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,47 - 3,42 (м, 4H), 3,03 (м, 2H), 2,85 - 2,74 (м, 6H), 2,73 - 2,72 (м, 4H), 2,12 - 2,09 (м, 2H), 1,99 - 1,92 (м, 2H), 1,81 - 1,79 (м, 3H); ЖХ-МС (M+H)^+ : 503,4.

Пример 16: **3-(хроман-5-ил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота (216)**



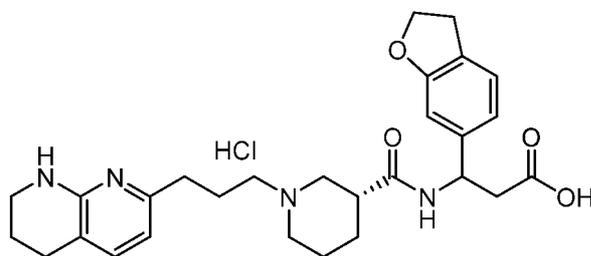
216

[0387] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 2, схеме 2, получали соединение **216**, которое разделяли в соответствии со способом примера 1 с получением соединения **216-А** и соединения **216-В**.

[0388] Соединение **216-А**: $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,04 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,84 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,62 (дд, $J_1 = 8,4$ Гц, $J_2 = 1,2$ Гц, 1H), 6,52 (с, 2H), 5,28 (кв., $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,12 - 3,97 (м, 2H), 3,07 - 3,00 (м, 3H), 2,95 - 2,86 (м, 3H), 2,84 - 2,78 (м, 2H), 2,73 - 2,65 (м, 4H), 2,60 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,34 - 2,31 (м, 1H), 2,06 - 1,84 (м, 6H), 1,83 - 1,74 (м, 4H), 1,24 - 1,22 (м, 2H); ЖХ-МС (M+H) $^+$: 507,5.

[0389] Соединение **216-В**: $^1\text{H ЯМР}$ (400МГц, ДМСО- d_6) δ 8,78 - 8,70 (м, 1H), 7,05 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,88 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,62 (дд, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,52 (с, 2H), 5,39 - 5,20 (м, 1H), 4,12 - 3,97 (м, 2H), 3,06 - 2,97 (м, 3H), 2,94 - 2,82 (м, 4H), 2,80 - 2,71 (м, 2H), 2,69 - 2,57 (м, 5H), 2,34 - 2,30 (м, 1H), 2,04 - 1,85 (м, 6H), 1,84 - 1,74 (м, 4H), 1,28 - 1,20 (м, 2H); ЖХ-МС (M+H) $^+$: 507,5.

Пример 17: гидрохлорид 3-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановой кислоты (217)

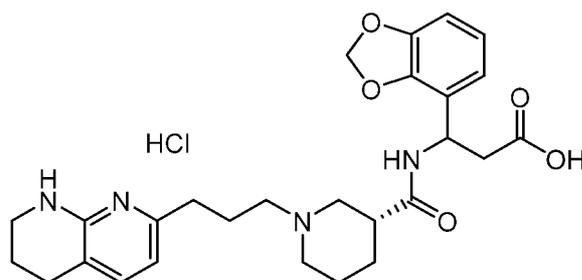


217

[0390] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 2, схеме 2, получали соединение **217**. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 14,3 - 14,1 (м, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,65 - 7,53 (м, 1H), 7,17 - 7,06 (м, 1H), 6,82 - 6,58 (м, 3H), 5,15 - 5,01 (м, 1H),

4,49 (т, $J = 8,4$ Гц, 2H), 3,47 - 3,40 (м, 4H), 3,18 - 2,97 (м, 5H), 2,95 - 2,85 (м, 2H), 2,80 - 2,67 (м, 4H), 2,66- 2,56 (м, 2H), 2,22 - 2,08 (м, 2H), 1,93 - 1,76 (м, 4H), 1,52 - 1,20 (м, 2H); **ЖХ-МС** (M+H)⁺: 493,2.

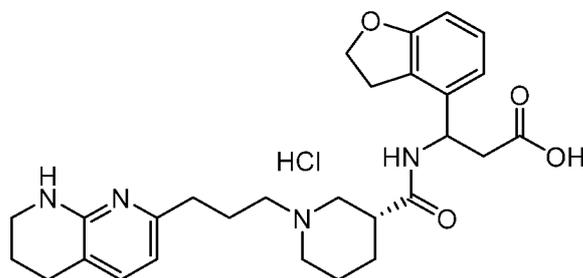
Пример 18: гидрохлорид **3-(бензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановой кислоты (218)**



218

[0391] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 2, схеме 2, получали соединение **218**. **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,23 (ушир. с, 1H), 10,95 (с, 1H), 8,74 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,62 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,80 - 6,75 (м, 3H), 6,68 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,00 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 5,28 - 5,22 (м, 1H), 3,42 - 3,37 (м, 4H), 3,05 (ушир. с, 2H), 2,98 - 2,88 (м, 2H), 2,81 - 2,68 (м, 5H), 2,66 - 2,62 (м, 2H), 2,18 - 2,08 (м, 2H), 2,00 - 1,91 (м, 2H), 1,82 - 1,74 (м, 3H), 1,39 - 1,29 (м, 1H); **ЖХ-МС** (M+H)⁺: 495,2.

Пример 19: гидрохлорид **3-(2,3-дигидробензофуран-4-ил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановой кислоты (219)**



219

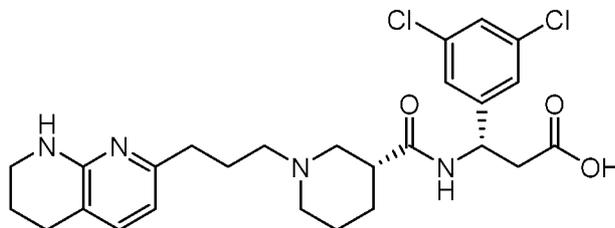
[0392] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 2, схеме 2, получали соединение **219**. **¹H ЯМР** (400МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,66 - 10,50 (м, 1H), 8,77 - 8,73 (м, 1H), 7,99 (ушир. с, 1H), 7,60 (т, $J = 6,4$ Гц, 1H), 7,08 - 7,03 (м, 1H), 6,78 (т, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,67 - 6,60 (м, 2H), 5,09 (кв., $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,50 (т, $J = 8,8$ Гц, 1H), 3,41 - 3,40 (м, 4H),

3,23 - 3,16 (м, 3H), 3,05 - 3,01 (м, 2H), 2,88 - 2,82 (м, 2H), 2,73 - 2,63 (м, 6H), 2,10 - 2,08 (м, 2H), 1,93 - 1,75 (м, 5H), 1,47 - 1,25 (м, 1H); **ЖХ-МС** (M+H)⁺: 493,2.

Пример

20:

(S)-3-(3,5-дихлорфенил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота (220)



220

[0393] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 2, схеме 2, получали соединение **220**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,60 (ушир. с, 1H), 9,93 (ушир. с, 1H), 7,28 (д, J = 1,6 Гц, 2H), 7,19 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,25 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 5,43 (ушир. с, 1H), 3,41 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,99 - 2,95 (м, 3H), 2,83 (т, J = 4,4 Гц, 2H), 2,69 (т, J = 6,0 Гц, 3H), 2,63 - 2,32 (м, 5H), 1,97 - 1,84 (м, 8H); **ЖХ-МС** (M+H)⁺: 519,3.

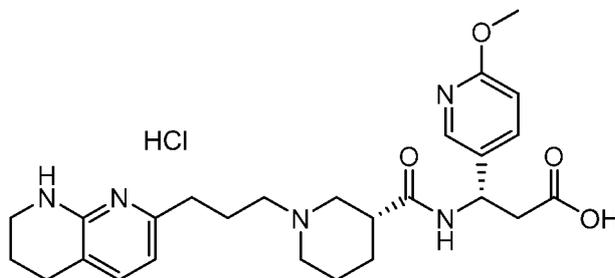
Пример

21:

гидрохлорид

(S)-3-(6-метилоксипиперидин-3-

ил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановой кислоты (221)



221

[0394] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 2, схеме 2, получали соединение **221**. ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 8,57 (ушир. с, 1H), 8,10 - 8,05 (м, 1H), 7,67 - 7,61 (м, 1H), 7,07- 7,04 (м, 1H), 6,76 - 6,75 (м, 1H), 6,27 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 5,22 - 5,09 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,22 (ушир. с, 3H), 2,61 - 2,58 (м, 6H), 2,32 - 2,26 (м, 7H), 2,05 - 1,98 (м, 1H), 1,74 - 1,38 (м, 7H); **ЖХ-МС** (M+H)⁺: 481,2.

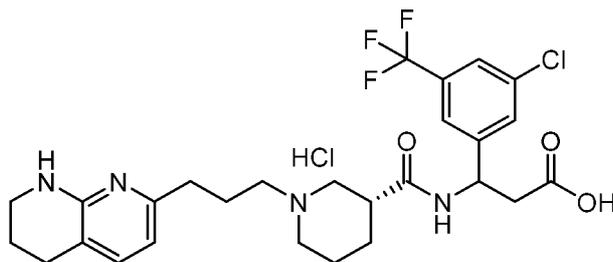
Пример

22:

гидрохлорид

3-(3-хлор-

5-(трифторметил)фенил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановой кислоты (222)



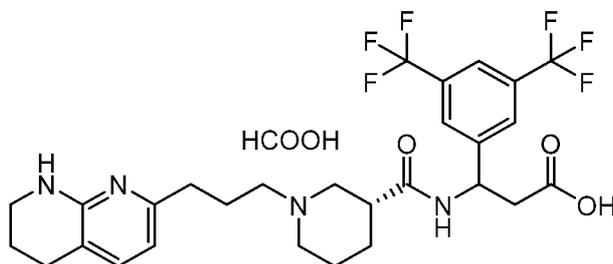
222

[0395] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 2, схеме 2, получали соединение **222**. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 14,11 (ушир. с, 1H), 10,90 - 10,67 (м, 1H), 8,94 - 8,89 (м, 1H), 8,00 (ушир. с, 1H), 7,75 - 7,60 (м, 4H), 6,66 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,22 - 5,16 (м, 1H), 3,45 - 3,44 (м, 2H), 3,04 (ушир. с, 3H), 2,90 - 2,89 (м, 2H), 2,75 - 2,73 (м, 7H), 2,52 - 2,51 (м, 1H), 2,12 - 2,11 (м, 2H), 1,94 - 1,81 (м, 5H), 1,46 - 1,34 (м, 1H); ЖХ-МС (M+H)^+ : 553,3.

Пример

23:

3-(3,5-бис(трифторметил)фенил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота муравьиная кислота (223)



223

[0396] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 2, схеме 2, получали соединение **223**. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,91 - 8,89 (м, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,95 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,15 (дд, $J_1 = 35,6$ Гц, $J_2 = 7,2$ Гц, 1H), 6,32 (дд, $J_1 = 18,8$ Гц, $J_2 = 7,2$ Гц, 1H), 5,38 - 5,26 (м, 1H), 4,57 - 4,43 (м, 2H), 3,23 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,75 - 2,59 (м, 7H), 2,47 - 2,42 (м, 4H), 1,74 - 1,37 (м, 8H); ЖХ-МС (M+H)^+ : 587,7.

[0397] Следующие соединения, представленные в таблице 2, получали в соответствии с общим способом, представленным на схеме 2, или аналогичными ему способами:

Таблица 2

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
328	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,52 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,11 - 7,07 (м, 2H), 7,02 - 7,00 (м, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,29 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,11 (кв., $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,23 - 3,21 (м, 2H), 2,91 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H), 2,62 - 2,57 (м, 4H), 2,43 - 2,26 (м, 6H), 2,12 (с, 1H), 2,05 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,75 - 1,68 (м, 4H), 1,57 - 1,41 (м, 5H), 1,24 (с, 1H), 0,92 - 0,89 (м, 2H), 0,78 - 0,77 (м, 2H).
345	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 14,18 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 11,05 - 10,85 (м, 1H), 8,82 - 8,70 (м, 1H), 8,10 - 7,94 (м, 1H), 7,67 - 7,57 (м, 1H), 7,30 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,18 - 7,10 (м, 2H), 6,97 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 6,72 - 6,63 (м, 1H), 5,80 - 5,68 (м, 1H), 2,87 (с, 5H), 2,74 (д, $J = 6,0$ Гц, 5H), 2,67 - 2,61 (м, 2H), 2,40 - 2,29 (м, 1H), 2,21 - 2,11 (м, 2H), 2,11 - 1,97 (м, 2H), 1,97 - 1,87 (м, 2H), 1,87 - 1,67 (м, 4H), 1,34 - 1,21 (м, 1H), 0,93 - 0,84 (м, 2H), 0,81 - 0,69 (м, 1H), 0,64 - 0,53 (м, 1H).
374	(400 МГц, CDCl_3) δ 10,77 (с, 1H), 9,58 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,11 - 7,91 (м, 2H), 7,74 - 7,63 (м, 2H), 7,15 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,20 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,85 - 5,68 (м, 1H), 5,07 - 4,81 (м, 1H), 3,41 - 3,34 (м, 3H), 3,16 - 3,04 (м, 2H), 3,03 - 2,99 (м, 1H), 2,74 - 2,69 (м, 1H), 2,63 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,47 - 2,35 (м, 3H), 2,27 (д, $J = 13,6$ Гц, 1H), 2,16 (дд, $J_1 = 12,4$ Гц, $J_2 = 3,2$ Гц, 1H), 2,06 - 1,97 (м, 2H), 1,85 - 1,78 (м, 3H), 1,62 - 1,50 (м, 2H), 1,29 - 1,22 (м, 1H), 0,96 - 0,84 (м, 1H).
377	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,32 (ушир. с, 1H), 8,47 (ушир. т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,10 - 7,01 (м, 2H), 6,76 - 6,63 (м, 3H), 6,61 - 6,56 (м, 1H), 6,29 - 6,23 (м, 1H), 5,07 (кв., $J = 6,8$ Гц, 1H), 3,23 (ушир. с, 3H), 2,77 - 2,66 (м, 1H), 2,61 - 2,57 (м, 4H), 2,46 - 2,40 (м, 2H), 2,36 - 2,31 (м, 1H), 2,26 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,14 - 1,94 (м, 2H), 1,76 - 1,58 (м, 6H), 1,46 - 1,30 (м, 2H).

Соединение №	Данные ¹ H ЯМР
412	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,50 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,21 (т, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,06 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 6,90 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 6,68 (ушир. с, 1H), 6,60 (дд, <i>J</i> ₁ = 8,0 Гц, <i>J</i> ₂ = 2,0 Гц, 1H), 6,27 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 5,26 - 5,19 (м, 1H), 5,13 (кв., <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 4,90 (т, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 4,55 - 4,48 (м, 2H), 3,23 (т, <i>J</i> = 5,2 Гц, 3H), 2,74 (м, <i>J</i> = 10,0 Гц, 1H), 2,62 - 2,59 (м, 4H), 2,44 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 2,37 - 2,32 (м, 1H), 2,31 - 2,25 (м, 2H), 2,09 (т, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1H), 1,99 (т, <i>J</i> = 9,2 Гц, 1H), 1,78 - 1,69 (м, 4H), 1,66 - 1,59 (м, 2H), 1,47 - 1,31 (м, 2H).
413	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,89 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 8,80 (д, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 8,19 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,99 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,93 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,75 - 6,68 (м, 1H), 7,59 (т, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 7,06 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 6,95 - 6,80 (м, 1H), 6,27 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 5,36 (кв., <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 3,22 (т, <i>J</i> = 5,2 Гц, 2H), 2,82 (д, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 2,74 (д, <i>J</i> = 10,4 Гц, 1H), 2,63 - 2,53 (м, 3H), 2,46 - 2,38 (м, 3H), 2,35 - 2,25 (м, 2H), 2,23 - 2,14 (м, 1H), 2,07 - 1,97 (м, 1H), 1,80 - 1,57 (м, 6H), 1,50 - 1,28 (м, 2H).
535	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,52 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,20 (т, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,06 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 6,91 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 6,82 (ушир. с, 1H), 6,74 (с, 1H), 6,60 (дд, <i>J</i> ₁ = 8,0 Гц, <i>J</i> ₂ = 2,0 Гц, 1H), 6,27 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 5,26 - 5,18 (м, 1H), 5,13 (кв., <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 4,90 (т, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 4,54 - 4,48 (м, 2H), 3,23 (ушир. с, 3H), 2,97 - 2,86 (м, 1H), 2,68 - 2,63 (м, 1H), 2,62 - 2,59 (м, 3H), 2,46 - 2,40 (м, 2H), 2,37 - 2,33 (м, 1H), 2,27 (т, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 2,17 - 2,10 (м, 1H), 2,06 - 1,98 (м, 1H), 1,77 - 1,69 (м, 4H), 1,67 - 1,57 (м, 2H), 1,47 - 1,38 (м, 2H)
539	(400 МГц, CDCl ₃) δ 10,63 - 10,36 (м, 1H), 9,04 - 8,94 (м, 1H), 8,01 (т, <i>J</i> = 4,0 Гц, 2H), 7,74 - 7,58 (м, 2H), 7,13 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 6,15 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 5,80 - 5,78 (м, 1H), 3,75 - 3,63 (м, 1H), 3,40 - 3,32 (м, 2H), 3,17-3,11 (м, 1H), 2,98 - 2,93 (м, 2H), 2,87 - 2,76 (м, 3H), 2,63 (т, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 2,53 - 2,37 (м, 4H), 2,07 - 2,01 (м, 1H), 1,96 - 1,95 (м, 1H), 1,84 - 1,81 (м, 2H), 1,69 - 1,65 (м, 2H), 1,26 (с, 1H), 0,89 - 0,87 (м, 1H).

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
540	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,91 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,79 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,24 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,99 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,76 - 6,68 (м, 1H), 7,59 (т, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,27 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,37 (кв., $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,21 (ушир. с, 2H), 2,82 (д, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,76 - 2,64 (м, 2H), 2,58 (т, $J = 6,0$ Гц, 3H), 2,47 - 2,40 (м, 3H), 2,37 - 2,31 (м, 2H), 2,24 - 2,14 (м, 1H), 1,81 - 1,67 (м, 4H), 1,65 - 1,40 (м, 4H).
541	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,45 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,09 - 7,04 (м, 2H), 7,00 - 6,98 (м, 1H), 6,63 (с, 1H), 6,26 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,10 (кв., $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,23 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,91 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H), 2,71 - 2,67 (м, 1H), 2,62 - 2,56 (м, 5H), 2,44 - 2,42 (м, 2H), 2,34 - 2,33 (м, 1H), 2,29 - 2,25 (м, 2H), 2,05 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,76 - 1,69 (м, 4H), 1,64 - 1,59 (м, 2H), 1,46 - 1,20 (м, 4H), 0,93 - 0,90 (м, 2H), 0,81 - 0,79 (м, 2H).
556	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 14,27 - 14,10 (м, 1H), 10,91 - 10,78 (м, 1H), 8,84 - 8,73 (м, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,61 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,39 - 7,30 (м, 1H), 7,20 - 7,10 (м, 2H), 6,98 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,69 - 6,62 (м, 1H), 5,81 - 5,70 (м, 1H), 3,07 - 2,84 (м, 5H), 2,77 - 2,52 (м, 8H), 2,21 - 1,89 (м, 6H), 1,89 - 1,73 (м, 4H), 1,52 - 1,37 (м, 1H), 0,95 - 0,86 (м, 2H), 0,77 - 0,70 (м, 1H), 0,62 - 0,54 (м, 1H).

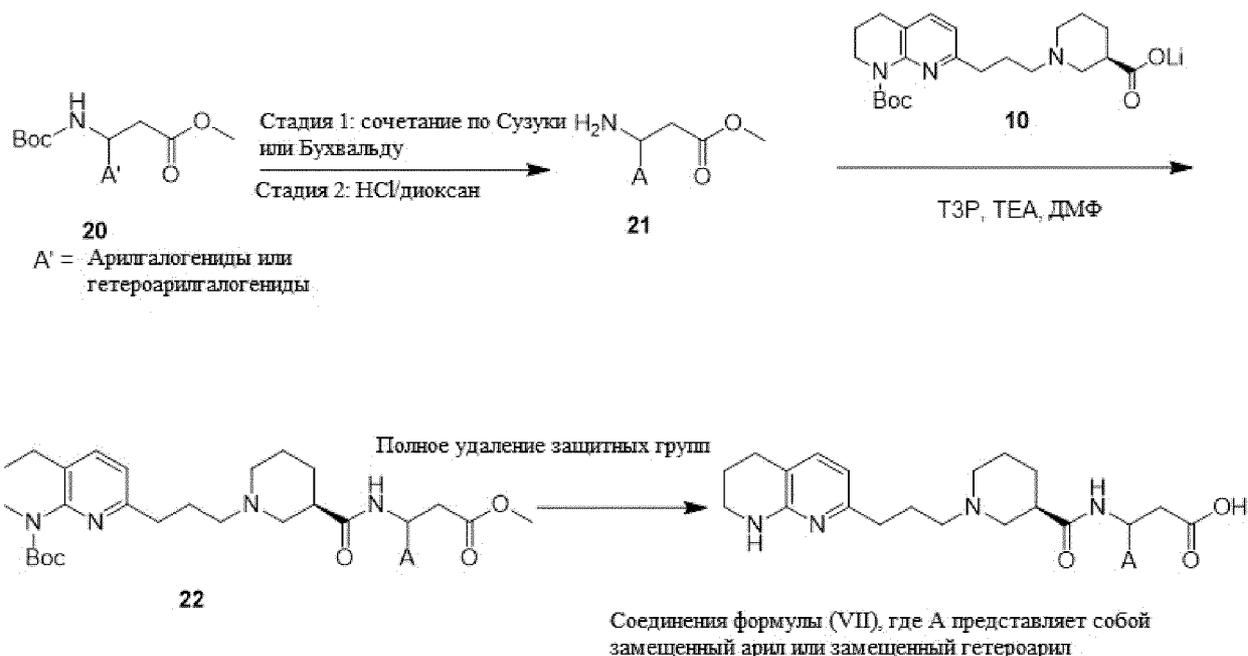


Схема 4

Фиг. 3

[0398] На фиг. 3, схеме 4, проиллюстрированы общие способы получения соединений формулы (VII), где А представляет собой замещенный арил или замещенный гетероарил.

Общий способ получения соединения 21

Стадия 1

[0399] К раствору соединения **20** (1,00 экв.), бороновая кислота/сложный эфир (1,50 экв.), K_2CO_3 (3,00 экв.) в диоксане и H_2O добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (0,100 экв.) в атмосфере H_2 . Смесь перемешивали при $80^\circ C$ в течение 5 часов, гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , концентрировали с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией с получением Вос-защищенного продукта кросс-сочетания, опосредованного переходным металлом.

Стадия 2

[0400] К раствору Вос-защищенного продукта реакции кросс-сочетания (1,00 экв.), полученного на стадии 1, в DCM добавляли смесь HCl/диоксан (5,00 экв.) при $0^\circ C$. Смесь перемешивали при $25^\circ C$ в течение 2 часов и концентрировали с получением неочищенного соединения **21**.

Общий способ получения соединения 22

[0401] К раствору соединения **21** (1,20 экв.) и соединение **10** (1,00 экв.) в DCM добавляли ТЗР (2,00 экв.) и DIEA (2,00 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (основное условие, колонка: Waters Xbridge 150 * 25 мм* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.) - ACN]) с получением соединения **22**.

Общий способ получения соединений формулы (VII)

[0402] К раствору соединения **22** (1,00 экв.) в H₂O добавляли смесь HCl/диоксан (100 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов, концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (условие HCl; колонка: Phenomenex luna C18 150 * 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl) - ACN] с получением соединения формулы (VII). При необходимости для разделения изомеров применяли СФХ.

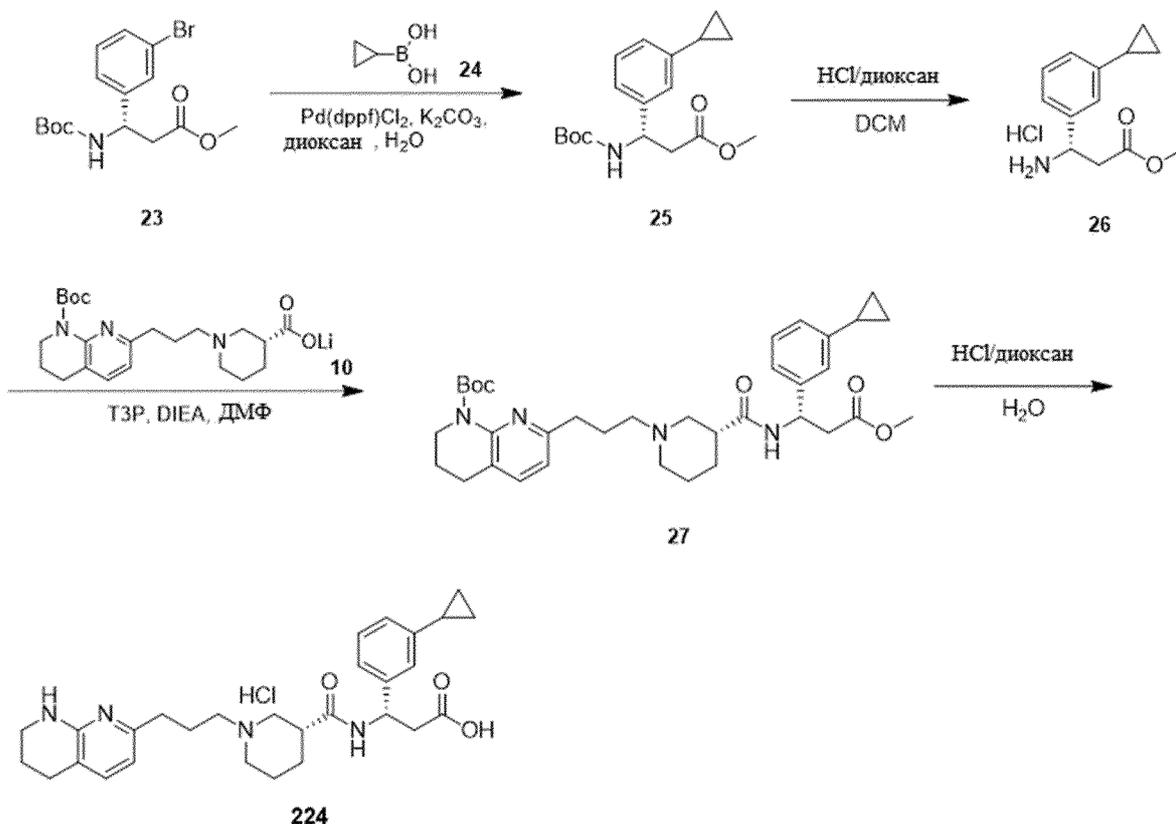


Схема 5

[0403] Схема 5 иллюстрирует синтез соединения **224** и приводит в качестве примера получение соединений формулы (VII), как показано на фиг. 3, схеме 4.

**Получение метил (S)-3-((Трет-
бутоксикарбонил)амино)-3-(3-циклопропилфенил)пропаноата (25)**

[0404] К раствору метил (S)-3-(3-бромфенил)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноата (**23**) (0,500 г, 1,40 ммоль, 1,00 экв.) и циклопропилбороновой кислоты (**24**) (180 мг, 2,09 ммоль, 1,50 экв.), K₂CO₃ (579 мг, 4,19 ммоль, 3,00 экв.) в диоксане (8,00 мл) и H₂O (2,00 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (102 мг, 139 мкмоль, 0,100 экв.) в атмосфере H₂ и смесь перемешивали при 80°C в течение 5 часов до тех пор, пока анализ методом ТСХ (Петролейный эфир:этилацетат = 10:1, R_f = 0,38) не показал, что соединение **23** полностью израсходовалось и было обнаружено несколько новых пятен с большей полярностью. Реакционную смесь гасили водой (15,0 мл) и экстрагировали этилацетатом 30,0 мл (10,0 мл * 3). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (SiO₂, Петролейный эфир:этилацетат = 10:1 - 20:1) с получением соединения **25** (320 мг, 956 мкмоль, выход 68,5%, чистота 95,4%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,21 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,95 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 5,40 (ушир. с, 1H), 5,06 (ушир. с, 1H), 3,63 (с, 3H), 2,86 - 2,78 (м, 2H), 1,92 - 1,87 (м, 1 H), 1,43 (с, 9H), 0,97 - 0,93 (м, 2H), 0,70 - 0,67 (м, 2H); ЖХ-МС (M+H)⁺: 320,2; хиральная чистота согласно СФХ: 99,4%.

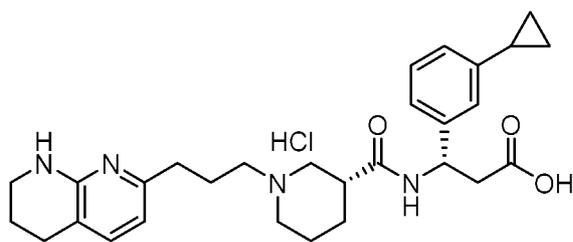
**Получение гидрохлорида метил (S)-3-амино-
3-(3-циклопропилфенил)пропаноата (26)**

[0405] К раствору соединения **25** (0,300 г, 939 мкмоль, 1,00 экв.) в DCM (3,00 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4,00 M, 1,17 мл, 5,00 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов до тех пор, пока анализ методом ЖХ-МС не показал, что соединение **25** полностью израсходовалось и был обнаружен один основной пик с соответствующей массой. Реакционную смесь концентрировали с получением соединения **26** (240 мг, 938 мкмоль, 99,9% выход, HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,68 (с, 3H), 7,28 - 7,22 (м, 3H), 7,11 - 7,08 (м, 1H), 4,53 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 3,56 (с, 3H), 3,47 - 3,36 (м, 2H), 1,95 - 1,87 (м, 1H), 0,99 - 0,94 (м, 2H), 0,73 - 0,69 (м, 2H).

Получение трет-бутил 7-(3-((R)-3-(((S)-1-(3-циклопропилфенил)-3-метилокси-3-оксопропил)карбамоил)пиперидин-1-ил)пропил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилата (27)

[0406] К раствору соединения **26** (59,8 мг, 234 мкмоль, 1,20 экв., HCl) и соединения **10** (80,0 мг, 195 мкмоль, 1,00 экв., Li) в DCM (1,00 мл) добавляли ТЗР (124 мг, 390 мкмоль, 116 мкл, 2,00 экв.) и DIEA (50,4 мг, 390 мкмоль, 67,9 мкл, 2,00 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов до тех пор, пока посредством анализа методом ЖХ-МС не было обнаружено ~ 50% желаемого продукта, разбавляли водой (2,00 мл) и экстрагировали EtOAc (3,00 мл * 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (3,00 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт объединяли с аналогичной реакцией, проведенной в масштабе 10,0 мг, и объединенный остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (основное условие, колонка: Waters Xbridge 150 * 25 мм* 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.) - ACN]; В%: 48% - 78%, 10 мин) с получением соединения **27** (38,0 мг, 54,0 мкмоль, выход 13,8%, чистота 85,9%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (M+H)⁺: 605,5; хиральная чистота согласно СФХ: 100%.

Пример 24: **гидрохлорид (S)-3-(3-циклопропилфенил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановой кислоты (224)**

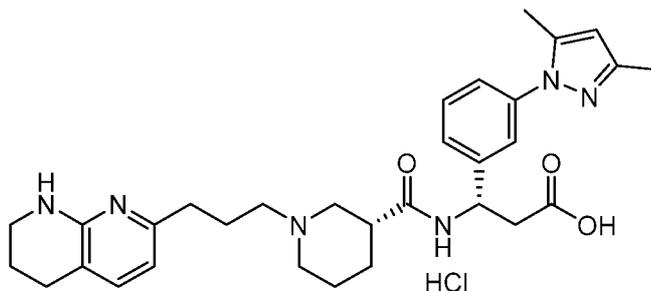


224

[0407] К раствору соединения **27** (28,0 мг, 46,3 мкмоль, 1,00 экв.) в H₂O (1,00 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4,00 M, 1,07 мл, 100 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов до тех пор, пока анализ методом ЖХ-МС не показал, что соединение **27** полностью не израсходовалось, а также обнаружение одного основного пика с соответствующей массой. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ

(условие HCl; колонка: Phenomenex luna C18 150 * 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl) - ACN]; В%: 11% - 41%, 10 мин), с получением соединения **224** (23,7 мг, 44,9 мкмоль, выход 97,1%, чистота 97,7%, HCl) в виде твердого вещества белого цвета. **ЖХ-МС** (M+H)⁺: 491,1; **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,72 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,60 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,17 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,04 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,92 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,65 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,11 (кв., *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,21 - 3,16 (м, 2H), 3,10 - 3,02 (м, 3H), 2,93 - 2,86 (м, 2H), 2,76 - 2,54 (м, 8H), 2,10 (с, 2H), 1,92 - 1,76 (м, 6H), 1,41 - 1,28 (м, 1H), 0,97 - 0,90 (м, 2H), 0,64 - 0,60 (м, 2H); чистота согласно **ВЭЖХ**: 97,7% (215 нм); хиральная чистота согласно **СФХ**: 100%.

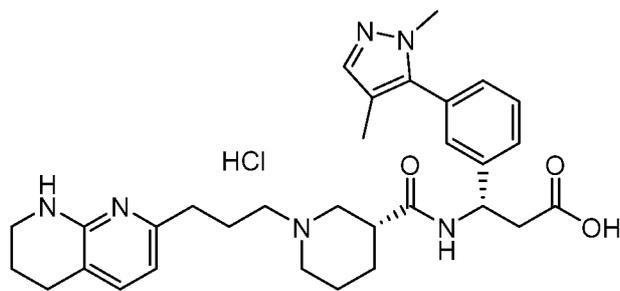
Пример 25: Получение гидрохлорида (S)-3-(3-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)фенил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановой кислоты (225)



225

[0408] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 3, схеме 4, получали соединение **225**. **ЖХ-МС** (M+H)⁺: 545,4; **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 14,44 (ушир.с, 1H), 11,20 (ушир.с, 1H), 8,91 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,12 (ушир.с, 1H), 7,61 (д, *J* = 3,2 Гц, 1H), 7,46 - 7,40 (м, 2H), 7,36 - 7,30 (м, 2H), 6,68 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,10 (с, 1H), 5,23 - 5,17 (м, 1H), 3,42 - 3,38 (м, 4H), 3,04 - 2,89 (м, 4H), 2,83 - 2,67 (м, 7H), 2,54 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,18 - 2,12 (м, 5H), 2,00 - 1,90 (м, 2H), 1,82 - 1,77 (м, 3H); чистота согласно **ВЭЖХ**: 92,6% (254 нм); хиральная чистота согласно **СФХ**: 100%.

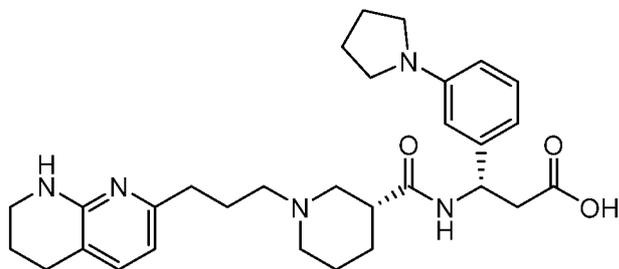
Пример 26: Получение гидрохлорида (S)-3-(3-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)фенил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановой кислоты (226)



226

[0409] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 3, схеме 4, получали соединение **226**. **ЖХ-МС** (M+H)⁺: 545,3; **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 14,32 (с, 1H), 11,08 (с, 1H), 8,88 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,62 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,48 - 7,44 (м, 1H), 7,38 - 7,37 (м, 2H), 7,34 (с, 1H), 7,29 - 7,27 (м, 1H), 6,68 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,22 (кв., *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,42 - 3,40 (м, 4H), 3,05 - 3,04 (м, 2H), 2,97 - 2,90 (м, 2H), 2,76 - 2,73 (м, 7H), 2,19 - 2,12 (м, 2H), 1,96 (с, 3H), 1,92 - 1,76 (м, 5H), 1,34 - 1,31 (м, 1H); чистота согласно **ВЭЖХ**: 93,7%, (220 нм); хиральная чистота согласно **СФХ**: 100%.

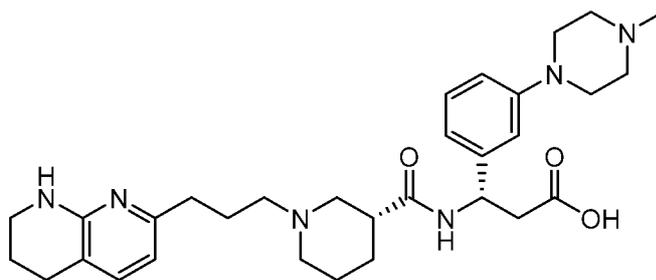
Пример 27: Получение (S)-3-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановой кислоты (227)



227

[0410] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 3, схеме 4, получали соединение **227**. **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,59 (с, 1H), 7,09 - 7,04 (м, 2H), 6,51 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,45 (с, 1H), 6,37 (дд, *J* = 8,0 Гц, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,28 (д, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,13 - 5,07 (м, 1H), 3,23 (т, *J* = 4,8 Гц, 4H), 3,18 (т, *J* = 7,6 Гц, 4H), 2,67 - 2,66 (м, 1H), 2,63 - 2,59 (м, 4H), 2,52 - 2,51 (м, 2H), 2,47 - 2,45 (м, 4H), 1,94 - 1,92 (м, 6H), 1,76 - 1,70 (м, 4H), 1,44 - 1,14 (м, 2H); **ЖХ-МС** (M+H)⁺: 520,4; чистота согласно **ВЭЖХ**: 97,5% (220 нм); хиральная чистота согласно **СФХ**: 100%.

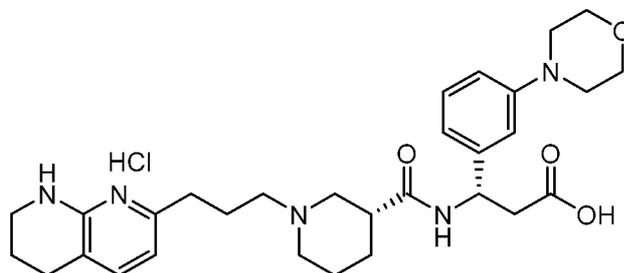
Пример 28: Получение (S)-3-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановой кислоты (228)



228

[0411] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 3, схеме 4, получали соединение **228**. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 10,66 (ушир. с, 1H), 9,79 (ушир. с, 1H), 7,18 - 7,11 (м, 2H), 7,01 (с, 1H), 6,93 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,70 (дд, $J_1 = 8,0$ Гц, $J_2 = 2,0$ Гц, 1H), 6,19 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,47 - 5,45 (м, 1H), 3,40 - 3,39 (м, 2H), 3,17 (т, $J = 4,4$ Гц, 4H), 2,89 - 2,80 (м, 5H), 2,67 - 2,60 (м, 4H), 2,56 (т, $J = 4,8$ Гц, 4H), 2,52 - 2,37 (м, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,33 - 2,28 (м, 1H), 1,88 - 1,79 (м, 6H), 1,59 - 1,56 (м, 2H); **ЖХ-МС** (M+H) $^+$: 549,5; чистота согласно **ВЭЖХ**: 96,6%, (220 нм); хиральная чистота согласно **СФХ**: 100%.

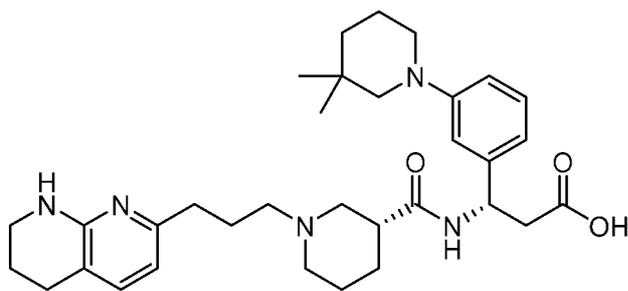
Пример 29: **гидрохлорид (S)-3-(3-морфолинофенил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановой кислоты (229)**



229

[0412] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 3, схеме 4, получали соединение **229**. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 14,22 (с, 1H), 11,05 (с, 1H), 8,73 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,62 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,18 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,89 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,68 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,15 - 5,09 (м, 1H), 3,76 (т, $J = 4,8$ Гц, 4H), 3,12 (с, 4H), 3,04 - 2,91 (м, 6H), 2,79 - 2,63 (м, 9H), 2,16 - 2,14 (м, 2H), 1,93 - 1,80 (м, 6H); **ЖХ-МС** (M+H) $^+$: 536,6.

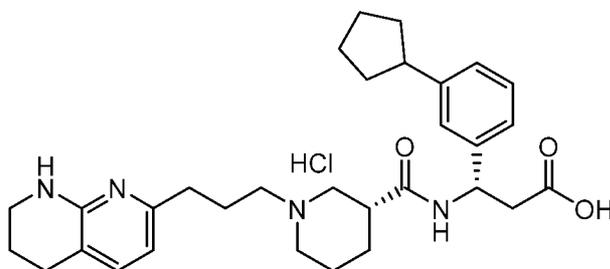
Пример 30: **(S)-3-(3-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)фенил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота (230)**



230

[0413] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 3, схеме 4, получали соединение **230**. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 10,70 (ушир. с, 1H), 9,79 (ушир. с, 1H), 7,17 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,10 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,86 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,68 (дд, $J_1 = 8,0$ Гц, $J_2 = 2,0$ Гц, 1H), 6,19 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,48 - 5,45 (м, 1H), 3,40 - 3,39 (м, 2H), 3,02 - 2,99 (м, 2H), 2,89 - 2,85 (м, 5H), 2,73 (д, $J = 4,4$ Гц, 2H), 2,67 - 2,40 (м, 7H), 2,34 - 2,29 (м, 1H), 1,88 - 1,80 (м, 6H), 1,78 - 1,64 (м, 4H), 1,32 - 1,29 (м, 2H), 0,96 (с, 6H); **ЖХ-МС** (M+H) $^+$: 562,2.

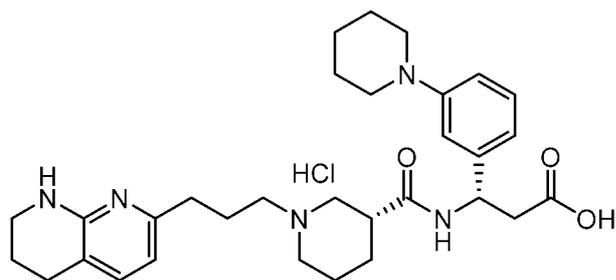
Пример 31: гидрохлорид (S)-3-(3-(циклопентилфенил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановой кислоты (231)



231

[0414] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 3, схеме 4, получали соединение **231**. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 14,4 - 14,1 (м, 1H), 11,2 - 10,9 (м, 1H), 8,77 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,26 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,23 - 7,15 (м, 2H), 7,12 - 7,06 (м, 2H), 6,67 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,20 - 5,07 (м, 1H), 3,46 - 3,42 (м, 3H), 3,13 - 2,84 (м, 6H), 2,83 - 2,60 (м, 7H), 2,21 - 2,10 (м, 2H), 2,04 - 1,88 (м, 4H), 1,86 - 1,70 (м, 5H), 1,68 - 1,58 (м, 2H), 1,56 - 1,44 (м, 2H), 1,43 - 1,25 (м, 1H); **ЖХ-МС** (M+H) $^+$: 519,4.

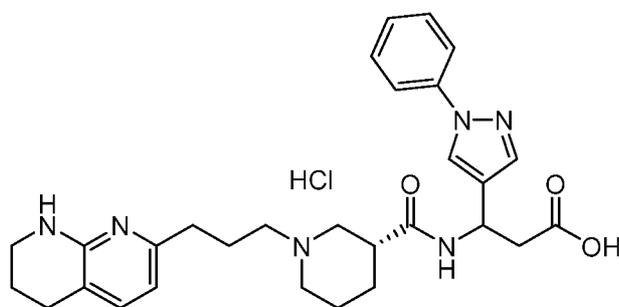
Пример 32: гидрохлорид (S)-3-(3-(пиперидин-1-ил)фенил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановой кислоты (232)



232

[0415] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 3, схеме 4, получали соединение **232**. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 14,3 - 14,1 (м, 1H), 11,1 - 10,8 (м, 1H), 8,86 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,62 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,46 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,40 - 7,30 (м, 1H), 6,68 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,25 - 5,10 (м, 1H), 4,62 - 4,47 (м, 1H), 3,40 - 3,34 (м, 8H), 3,12 - 3,01 (м, 3H), 3,00 - 2,87 (м, 3H), 2,82 - 2,65 (м, 6H), 2,22 - 2,09 (м, 2H), 2,03 - 1,77 (м, 9H), 1,68 - 1,59 (м, 2H), 1,40 - 1,22 (м, 1H); **ЖХ-МС** (M+H) $^+$: 534,4.

Пример 33: гидрохлорид **3-(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановой кислоты (233)**



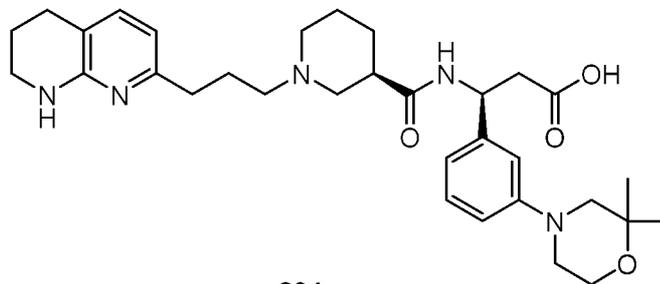
233

[0416] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 3, схеме 4, получали соединение **233**. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 14,24 (ушир. с, 1H), 10,92 - 10,82 (м, 1H), 8,66 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 8,38 (д, $J = 12,0$ Гц, 1H), 8,06 (ушир. с, 1H), 7,77 (дд, $J_1 = 7,2$ Гц, $J_2 = 5,6$ Гц, 2H), 7,63 - 7,50 (м, 2H), 7,48 (т, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,29 (м, 1H), 6,67 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,21 (дд, $J_1 = 7,2$ Гц, $J_2 = 4,4$ Гц, 1H), 3,29 (м, 2H), 3,06 (ушир. с, 2H), 2,79 (м, 10H), 2,14 (с, 2H), 1,91 - 1,80 (м, 5H), 1,44 - 1,41 (м, 1H); **ЖХ-МС** (M+H) $^+$: 517,3.

Пример

34:

(S)-3-(3-(2,2-диметилморфолино)фенил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота (234)



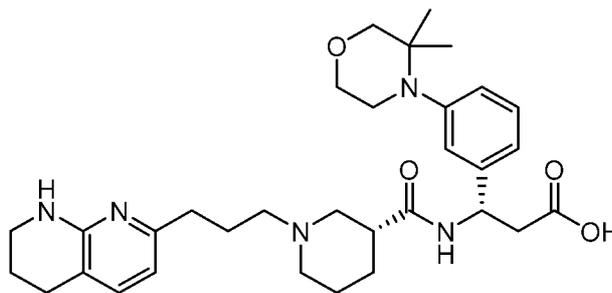
234

[0417] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 3, схеме 4, получали соединение **234**. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,50 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,12 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,78 - 6,64 (м, 2H), 6,264 (с, 1H), 6,26 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,14 - 5,06 (м, 1H), 3,72 (т, $J = 4,2$ Гц, 2H), 3,23 (т, $J = 4,2$ Гц, 2H), 3,00 (т, $J = 4,2$ Гц, 2H), 2,89 (с, 2H), 2,73 - 2,70 (м, 1H), 2,62 - 2,58 (м, 5H), 2,45 - 2,41 (м, 2H), 2,38 - 2,36 (м, 1H), 2,29 - 2,25 (м, 2H), 2,12 - 2,07 (м, 2H), 1,77 - 1,67 (м, 4H), 1,64 - 1,61 (м, 2H), 1,47 - 1,29 (м, 2H), 1,23 - 1,21 (м, 6H); ЖХ-МС (M+H)^+ : 564,5.

Пример

35:

(S)-3-(3-(3,3-диметилморфолино)фенил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота (235)



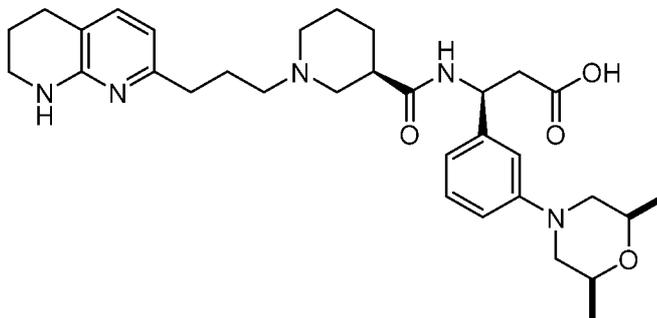
235

[0418] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 3, схеме 4, получали соединение **235**. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,54 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,19 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,07 - 6,97 (м, 4H), 6,71 (ушир. с, 1H), 6,27 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,16 - 5,11 (м, 1H), 3,68 (т, $J = 4,8$ Гц, 2H), 3,38 (с, 2H), 3,23 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,00 - 2,99 (м, 2H), 2,72 (д, $J = 9,6$ Гц, 1H), 2,62 - 2,59 (м, 5H), 2,44 (т, $J = 8,0$ Гц, 2H), 2,38 - 2,33 (м, 1H), 2,28 - 2,26 (м, 2H), 2,12 - 2,07 (м, 1H), 2,02 - 1,97 (м, 1H), 1,75 - 1,61 (м, 6H), 1,44 - 1,36 (м, 2H), 0,92 (д, $J = 2,0$ Гц, 6H); ЖХ-МС (M+H)^+ : 564,1.

Пример

36:

(S)-3-(3-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)фенил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота (236)



236

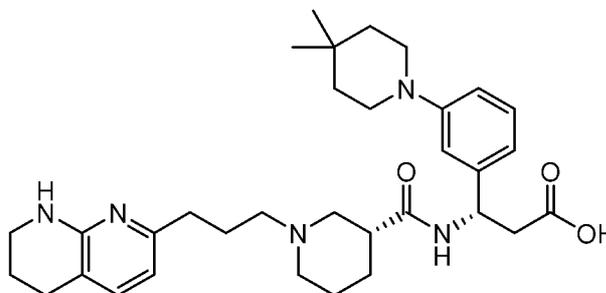
[0419] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 3, схеме 4, получали соединение **236**. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 10,71 (с, 1H), 9,82 (ушир. с, 1H), 7,19-7,12 (м, 2H), 6,98 - 6,95 (м, 2H), 6,70 (дд, $J_1 = 8,0$ Гц, $J_2 = 6,0$ Гц, 1H), 6,20 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,49 - 5,46 (м, 1H), 3,78 - 3,74 (м, 2H), 3,41 - 3,39 (м, 4H), 2,88 - 2,81 (м, 5H), 2,68 - 2,31 (м, 10H), 1,88 - 1,77 (м, 6H), 1,59 - 1,55 (м, 2H), 1,21 (дд, $J_1 = 6,4$ Гц, $J_2 = 4,4$ Гц, 6H); **ЖХ-МС** (M+H) $^+$: 564,1.

Пример

37:

(S)-3-(3-(4,4-диметилпиперидин-1-

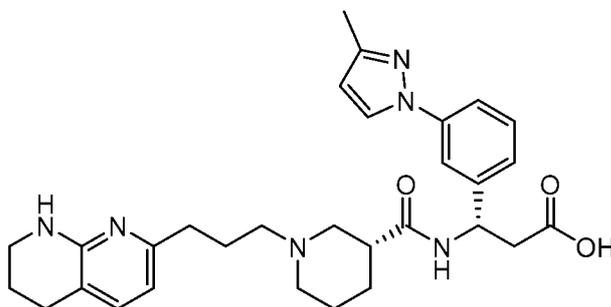
ил)фенил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота (237)



237

[0420] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 3, схеме 4, получали соединение **237**. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 10,69 (с, 1H), 9,80 (с, 1H), 7,17 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,12 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,89 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,73 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,19 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,49 - 5,47 (м, 1H), 3,40 - 3,39 (м, 2H), 3,09 (т, $J = 5,6$ Гц, 4H), 2,89 - 2,85 (м, 5H), 2,67 - 2,63 (м, 3H), 2,54 (ушир. с, 1H), 2,44 - 2,29 (м, 4H), 1,92 - 1,85 (м, 6H), 1,66 - 1,55 (м, 2H), 1,47 (т, $J = 5,6$ Гц, 4H), 0,95 (с, 6H); **ЖХ-МС** (M+H) $^+$: 562,5.

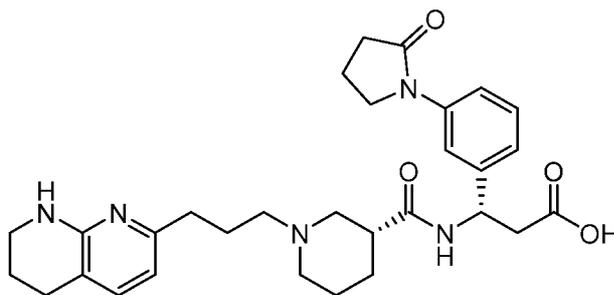
Пример 38: (S)-3-(3-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)фенил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота (238)



238

[0421] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 3, схеме 4, получали соединение **238**. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 10,58 (с, 1H), 9,99 (ушир. с, 1H), 7,75 - 7,72 (м, 2H), 7,43 - 7,41 (м, 1H), 7,30 - 7,29 (м, 2H), 7,14 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,17 - 6,15 (м, 2H), 5,58 - 5,56 (м, 1H), 3,36 - 3,34 (м, 2H), 2,97 - 2,86 (м, 5H), 2,67 - 2,61 (м, 3H), 2,50 - 2,48 (м, 2H), 2,43 - 2,39 (м, 1H), 2,33 - 2,30 (м, 4H), 1,83 - 1,79 (м, 7H), 1,61-1,58 (м, 2H); ЖХ-МС (M+H)^+ : 531,0.

Пример 39: (S)-3-(3-(2-оксопирролидин-1-ил)фенил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота (239)

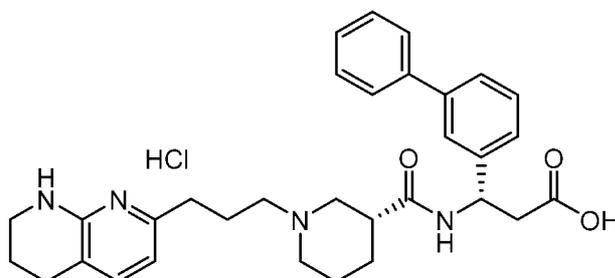


239

[0422] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 3, схеме 4, получали соединение **239**. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,65 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,51 - 7,48 (м, 1H), 7,27 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 6,69 (с, 1H), 6,26 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,17 - 5,11 (м, 1H), 3,79 (т, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,38 - 3,37 (м, 1H), 3,23 (т, $J = 5,4$ Гц, 2H), 2,71 - 2,65 (м, 2H), 2,61 - 2,58 (м, 4H), 2,49 - 2,41 (м, 4H), 2,29 - 2,21 (м, 2H),

2,15 - 2,00 (м, 4H), 1,76 - 1,67 (м, 4H), 1,64 - 1,62 (м, 2H), 1,47 - 1,31 (м, 2H); ЖХ-МС (M+H)⁺: 534,1.

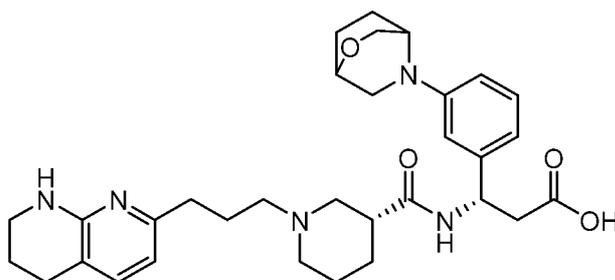
Пример 40: гидрохлорид (S)-3-([1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановой кислоты (240)



240

[0423] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 3, схеме 4, yielded **240**. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 14,00 (с, 1H), 10,72 (с, 1H), 8,80 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,64 - 7,60 (м, 4H), 7,54 - 7,46 (м, 3H), 7,43 - 7,37 (м, 2H), 7,29 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,68 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,25 - 5,22 (м, 1H), 3,06 (ушир. с, 3H), 2,93 (д, *J* = 8,8 Гц, 2H), 2,83 - 2,67 (м, 10H), 2,14 - 2,12 (м, 2H), 1,96 - 1,82 (м, 6H); ЖХ-МС (M+H)⁺: 527,3.

Пример 41: (3S)-3-(3-(2-окса-5-азабицикло[2,2,2]октан-5-ил)фенил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота (241)



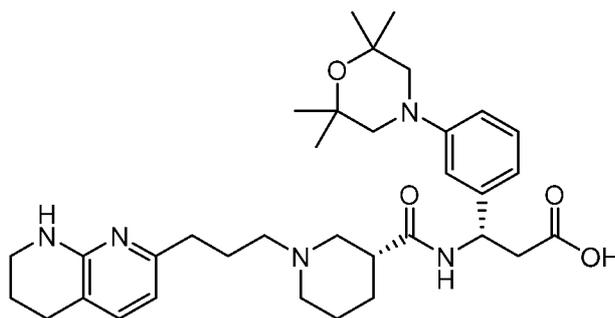
241

[0424] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 3, схеме 4, получали соединение **241**, изомеры которого разделяли посредством препаративной СФХ с получением соединения **241-А** и соединения **241-В**.

[0425] Соединение **241-А**: ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,56 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,10 - 7,05 (м, 2H), 6,58 - 6,50 (м, 4H), 6,28 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,14 - 5,08 (м, 1H), 3,97 - 3,90 (м, 5H), 3,64 - 3,62 (м, 2H), 3,28 - 3,22 (м, 3H), 2,99 (ушир. с, 2H), 2,63 - 2,61 (м, 6H), 2,46 - 2,44 (м, 3H), 2,03 - 1,97 (м, 1H), 1,91 - 1,85 (м, 4H), 1,75 - 1,66 (м, 6H), 1,42 - 1,40 (м, 1H); ЖХ-МС (M+H)⁺: 562,5.

[0426] Соединение **241-В**: $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,52 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,10 - 7,05 (м, 2H), 6,57 - 6,50 (м, 4H), 6,28 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,13 - 5,08 (м, 1H), 3,96 - 3,90 (м, 5H), 3,63 - 3,61 (м, 2H), 3,28 - 3,22 (м, 4H), 2,92 (ушир.с, 1H), 2,62 - 2,59 (м, 5H), 2,47 - 2,43 (м, 4H), 2,01 - 1,97 (м, 1H), 1,91 - 1,66 (м, 11H), 1,41 - 1,38 (м, 1H); **ЖХ-МС** (M+H) $^+$: 562,5.

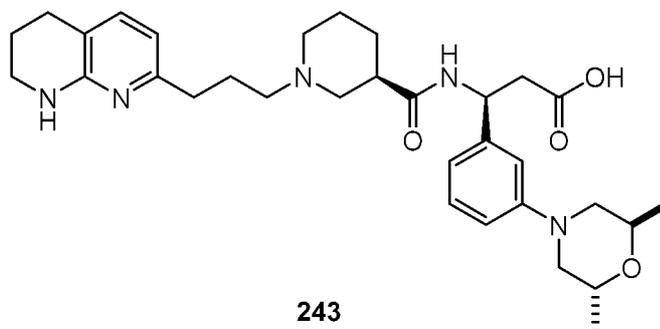
Пример 42: **(S)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)-3-(3-(2,2,6,6-тетраметилморфолино)фенил)пропановая кислота (242)**



242

[0427] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 3, схеме 4, получали соединение **242**. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,50 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,13 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,75 - 6,69 (м, 3H), 6,26 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,15 - 5,09 (м, 1H), 3,23 (т, $J = 4,8$ Гц, 2H), 2,95 (с, 4H), 2,73 - 2,71 (м, 1H), 2,62 - 2,58 (м, 5H), 2,44 (т, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,39 - 2,34 (м, 1H), 2,27 - 2,26 (м, 2H), 2,12 - 1,96 (м, 2H), 1,75 - 1,71 (м, 4H), 1,65 - 1,62 (м, 2H), 1,46 - 1,34 (м, 2H), 1,20 (с, 12H); **ЖХ-МС** (M+H) $^+$: 592,2.

Пример 43: **(S)-3-(3-((2R,6R)-2,6-диметилморфолино)фенил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота (243)**



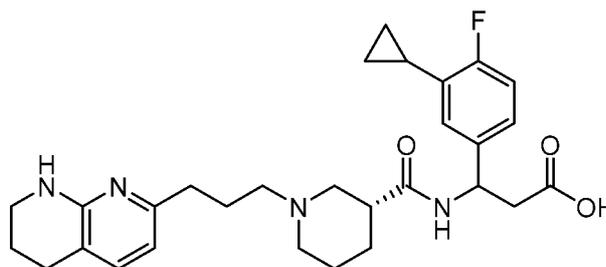
243

[0428] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 3, схеме 4, получали соединение **243**. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 10,72 (ушир. с, 1H), 9,81 (ушир. с,

1H), 7,16-7,14 (м, 2H), 6,96 - 6,92 (м, 2H), 6,67 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,20 (дд, $J_1 = 7,2$ Гц, $J_2 = 1,2$ Гц, 1H), 5,49 - 5,46 (м, 1H), 4,12 - 4,08 (м, 2H), 3,41 - 3,36 (м, 2H), 3,16 - 3,12 (м, 2H), 2,87 - 2,79 (м, 7H), 2,68 - 2,31 (м, 8H), 1,92 - 1,84 (м, 6H), 1,59 (ушир. с, 2H), 1,27 (дд, $J_1 = 6,4$ Гц, $J_2 = 0,8$ Гц, 6H); **ЖХ-МС** (M+H)⁺: 564,1.

Пример**44:**

3-(3-циклопропил-4-фторфенил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота (244)

**244**

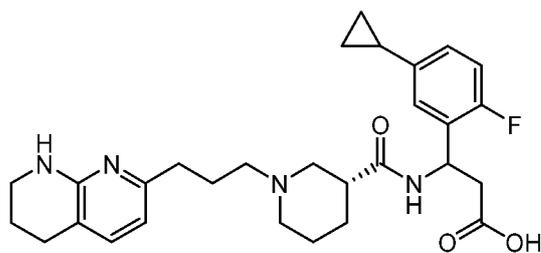
[0429] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 3, схеме 4, получали соединение **244**, которое разделяли на изомеры, соединение **244-А** и соединение **244-В**, посредством препаративной СФХ.

[0430] Соединение **244-А**: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,82 (с, 1H), 9,35 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,20 - 7,18 (м, 2H), 7,05 (дд, $J_1 = 7,2$ Гц, $J_2 = 2,0$ Гц, 1H), 6,91 - 6,87 (м, 1H), 6,24 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,44 - 5,41 (м, 1H), 3,39 - 3,34 (м, 3H), 3,08 - 3,00 (м, 2H), 2,84 - 2,83 (м, 1H), 2,80 - 2,79 (м, 1H), 2,67 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,61 - 2,60 (м, 1H), 2,44 - 2,40 (м, 3H), 2,23 (д, $J = 13,6$ Гц, 1H), 2,04 - 2,02 (м, 4H), 1,86 - 1,84 (м, 2H), 1,76 - 1,61 (м, 2H), 1,57 - 1,44 (м, 2H), 0,91 - 0,87 (м, 2H), 0,69 - 0,66 (м, 2H); **ЖХ-МС** (M+H)⁺: 509,1.

[0431] Соединение **244-В**: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,68 (с, 1H), 9,84 (с, 1H), 7,19 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,16 - 7,12 (м, 1H), 6,95 (дд, $J_1 = 7,2$ Гц, $J_2 = 2,0$ Гц, 1H), 6,88 - 6,84 (м, 1H), 6,22 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,43 - 5,41 (м, 1H), 3,40 (т, $J = 4,0$ Гц, 2H), 2,94 (ушир. с, 2H), 2,83 - 2,81 (м, 3H), 2,60 - 2,63 (м, 4H), 2,52 - 2,46 (м, 2H), 2,41 - 2,30 (м, 3H), 2,02 - 1,97 (м, 2H), 1,90 - 1,85 (м, 2H), 1,80 - 1,77 (м, 2H), 1,59 - 1,50 (м, 2H), 0,89 - 0,87 (м, 2H), 0,64 - 0,63 (м, 2H); **ЖХ-МС** (M+H)⁺: 509,1.

Пример**45:**

3-(5-циклопропил-2-фторфенил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота (245)



245

[0432] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 3, схеме 4, получали соединение **245**, которое разделяли на изомеры, соединение **245-А** и соединение **245-В**, посредством препаративной СФХ.

[0433] Соединение **245-А**: $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 10,70 (с, 1H), 9,86 (с, 1H), 7,19 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,86 - 6,84 (м, 2H), 6,25 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,73 - 5,69 (м, 1H), 3,38 - 3,37 (м, 2H), 3,08 - 3,00 (м, 3H), 2,92 - 2,87 (м, 1H), 2,83-2,78 (м, 1H), 2,69 - 2,62 (м, 5H), 2,51 - 2,45 (м, 2H), 2,39 - 2,34 (м, 1H), 2,02 - 1,99 (м, 1H), 1,88 - 1,77 (м, 6H), 1,62 - 1,58 (м, 2H), 0,82 - 0,79 (м, 2H), 0,53 - 0,52 (м, 2H); ЖХ-МС (M+H)^+ : 509,1.

[0434] Соединение **245-В**: $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 10,61 (с, 1H), 7,20 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J = 6,8$ Гц, ^1H), 6,89 - 6,84 (м, 2H), 6,26 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,66 (с, 1H), 3,41-3,38 (м, 2H), 2,95 - 2,67 (м, 14H), 1,93 - 1,79 (м, 8H), 0,84 - 0,81 (м, 2H), 0,55-0,53 (м, 2H); ЖХ-МС (M+H)^+ : 509,1.

[0435] Следующие соединения, представленные в таблице 3, получали в соответствии с общим способом, проиллюстрированным на фиг.3. 3, схеме 4, или аналогичными им способами.

Таблица 3

Соединение №	Данные $^1\text{H ЯМР}$
344	(400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 8,63 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,15 - 6,98 (м, 3H), 6,86 - 6,70 (м, 2H), 6,27 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,41 (кв., $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,23 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,73 - 2,67 (м, 1H), 2,63 - 2,58 (м, 4H), 2,46 - 2,42 (м, 2H), 2,38 - 2,32 (м, 1H), 2,31 - 2,24 (м, 2H), 2,14 - 2,06 (м, 1H), 2,05 - 1,98 (м, 2H), 1,78 - 1,68 (м, 4H), 1,66 - 1,56 (м, 2H), 1,46 - 1,31 (м, 2H), 1,25 - 1,22 (м, 1H), 1,00 - 0,90 (м, 2H), 0,73 - 0,64 (м, 2H).

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
347	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,58 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,90 - 6,88 (м, 2H), 6,75 - 6,73 (м, 1H), 6,29 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,11 (кв., $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,24 - 3,23 (м, 2H), 2,67 - 2,59 (м, 5H), 2,45 - 2,12 (м, 8H), 1,92 - 1,85 (м, 1H), 1,79 - 1,67 (м, 4H), 1,58 - 1,42 (м, 4H), 0,94 (дд, $J_1 = 8,0$ Гц, $J_2 = 4,8$ Гц, 2H), 0,68 - 0,64 (м, 2H).
533	(400 МГц, CDCl_3) δ 10,68 (ушир. с, 1H), 9,80 (ушир. с, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,26 (ушир. с, 1H), 7,22 - 7,17 (м, 2H), 7,03 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,21 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,49 - 5,47 (м, 1H), 4,08 - 3,97 (м, 2H), 3,90 - 3,83 (м, 1H), 3,62 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,44 - 3,29 (м, 3H), 2,99 - 2,76 (м, 5H), 2,73 - 2,54 (м, 4H), 2,53 - 2,39 (м, 2H), 2,38 - 2,21 (м, 2H), 2,10 - 1,91 (м, 4H), 1,89 - 1,74 (м, 4H), 1,69 - 1,54 (м, 2H).
534	(400 МГц, CDCl_3) δ 10,73 - 10,66 (м, 1H), 9,87 - 9,78 (м, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,26 (ушир. с, 1H), 7,22 - 7,17 (м, 2H), 7,02 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,21 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 5,50 - 5,47 (м, 1H), 4,14 - 3,96 (м, 2H), 3,88 (кв., $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,62 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,46 - 3,30 (м, 3H), 3,03 - 2,79 (м, 5H), 2,67 (т, $J = 6,0$ Гц, 3H), 2,57 - 2,22 (м, 5H), 2,11 - 1,89 (м, 4H), 1,89 - 1,74 (м, 4H), 1,68 - 1,54 (м, 2H).
536	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,60 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,42 - 7,35 (м, 2H), 7,31 (т, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,27 - 6,25 (м, 3H), 5,25 - 5,19 (м, 1H), 3,22 (с, 2H), 2,75 - 2,72 (м, 1H), 2,69 - 2,66 (м, 2H), 2,60 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,42 - 2,41 (м, 2H), 2,34 - 2,32 (м, 1H), 2,30 - 2,26 (м, 3H), 2,12 - 2,08 (м, 1H), 2,01 - 1,95 (м, 1H), 1,75 - 1,69 (м, 4H), 1,63 (д, $J = 9,2$ Гц, 2H), 1,44 - 1,36 (м, 2H).

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
537	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,67 (ушир. д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 8,44 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,73 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,66 (дд, $J_1 = 8,0$ Гц, $J_2 = 1,4$ Гц, 1H), 7,41 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,80 (ушир. с, 1H), 6,53 (т, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,26 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,23 (кв., $J = 6,8$ Гц, 1H), 3,22 (ушир. т, $J = 5,4$ Гц, 2H), 2,75 (ушир. д, $J = 10,0$ Гц, 1H), 2,69 (ушир. д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,59 (ушир. т, $J = 6,0$ Гц, 3H), 2,47 - 2,38 (м, 3H), 2,34 - 2,26 (м, 2H), 2,15 (ушир. с, 1H), 2,02 (ушир. с, 1H), 1,77 - 1,68 (м, 4H), 1,63 (ушир. д, $J = 9,6$ Гц, 2H), 1,49 - 1,30 (м, 2H).
558	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,56 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,06 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,87 - 6,83 (м, 2H), 6,77 - 6,70 (м, 2H), 6,27 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,11 (кв., $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,23 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,73 - 2,67 (м, 1H), 2,62 - 2,59 (м, 4H), 2,45 (т, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,39 - 2,25 (м, 4H), 2,12 - 1,97 (м, 2H), 1,93 - 1,86 (м, 1H), 1,77 - 1,68 (м, 4H), 1,64 - 1,62 (м, 2H), 1,45 - 1,33 (м, 2H), 0,97 - 0,92 (м, 2H), 0,68 - 0,66 (м, 2H).
559	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,68 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,21 - 7,01 (м, 3H), 6,85 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,30 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,44 (кв., $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,26 - 3,21 (м, 2H), 3,13 - 2,94 (м, 2H), 2,87 - 2,72 (м, 2H), 2,67 - 2,58 (м, 5H), 2,10 - 1,94 (м, 2H), 1,88 (с, 2H), 1,80 - 1,67 (м, 4H), 1,66 - 1,36 (м, 3H), 1,31 - 1,19 (м, 2H), 1,02 - 0,92 (м, 2H), 0,74 - 0,64 (м, 2H).
582	(400 МГц, CDCl_3) δ 10,68 (с, 1H), 9,79 (ушир. с, 1H), 7,18 - 7,11 (м, 2H), 6,92 - 6,87 (м, 2H), 6,64 (дд, $J_1 = 8,0$ Гц, $J_2 = 2,4$ Гц, 1H), 6,19 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 5,48 - 5,46 (м, 1H), 3,97 - 3,94 (м, 1H), 3,85 - 3,84 (м, 1H), 3,67 - 3,64 (м, 2H), 3,40 - 3,38 (м, 2H), 3,06 - 3,04 (м, 2H), 2,89 - 2,84 (м, 5H), 2,68 - 2,65 (м, 4H), 2,42 - 2,30 (м, 3H), 1,89 - 1,72 (м, 7H), 1,60 (ушир. с, 2H), 1,15 (д, $J = 6,4$ Гц, 3H), 0,86 (д, $J = 6,4$ Гц, 3H).

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
583	(400 МГц, CDCl_3) δ 10,69 (с, 1H), 9,78 (ушир. с, 1H), 7,18 - 7,11 (м, 2H), 6,93 (с, 1H), 6,88 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,62 (дд, $J_1 = 8,0$ Гц, $J_2 = 2,0$ Гц, 1H), 6,19 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 5,47 - 5,45 (м, 1H), 3,95 - 3,92 (м, 1H), 3,84 - 3,82 (м, 1H), 3,66 - 3,62 (м, 2H), 3,40 - 3,39 (м, 2H), 3,05 - 3,03 (м, 2H), 2,87 - 2,83 (м, 5H), 2,67 - 2,65 (м, 4H), 2,41 - 2,29 (м, 3H), 1,89 - 1,72 (м, 7H), 1,59 (ушир. с, 2H), 1,12 (д, $J = 6,4$ Гц, 3H), 0,85 (д, $J = 6,8$ Гц, 3H).
584	(400 МГц, CDCl_3) δ 10,73 (с, 1H), 9,86 (ушир. с, 1H), 7,18 - 7,16 (м, 3H), 7,11 - 7,09 (м, 1H), 6,86 - 6,84 (м, 1H), 6,20 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,50 - 5,48 (м, 1H), 3,81 - 3,80 (м, 2H), 3,44 - 3,39 (м, 3H), 2,92 - 2,85 (м, 8H), 2,67 - 2,65 (м, 3H), 2,54 - 2,30 (м, 4H), 1,91 - 1,84 (м, 7H), 1,59 (ушир. с, 2H), 1,23 (д, $J = 6,0$ Гц, 3H), 0,83 (д, $J = 6,0$ Гц, 3H).
585	(400 МГц, CDCl_3) δ 10,68 (с, 1H), 9,86 (ушир. с, 1H), 7,18 - 7,10 (м, 4H), 6,84 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,20 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,51 - 5,49 (м, 1H), 3,82 - 3,75 (м, 2H), 3,45 - 3,39 (м, 3H), 2,96 - 2,86 (м, 8H), 2,66 - 2,65 (м, 3H), 2,54 - 2,29 (м, 4H), 1,91 - 1,84 (м, 7H), 1,59 (ушир. с, 2H), 1,26 (д, $J = 6,0$ Гц, 3H), 0,84 (д, $J = 6,0$ Гц, 3H).
586	(400 МГц, CDCl_3) δ 10,7 (с, 1H), 9,94 (с, 1H), 7,34 - 7,29 (м, 3H), 7,19 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 6,43 (с, 1H), 6,20 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,83 (с, 1H), 5,54 (с, 1H), 3,40 (с, 2H), 2,98 - 2,79 (м, 6H), 2,67 (т, $J = 6,00$ Гц, 4H), 2,33 (с, 4H), 2,11 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,94 - 1,83 (м, 6H), 1,73 (с, 1H), 1,61 (с, 1H).
587	(400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 8,50 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,11 - 7,04 (м, 2H), 6,83 (с, 1H), 6,73 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,65 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 6,26 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,11 (кв., $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,23 (с, 2H), 2,78 (с, 4H), 2,74 - 2,71 (м, 1H), 2,61 - 2,60 (м, 4H), 2,46 - 2,42 (м, 3H), 2,34 - 2,28 (м, 3H), 2,11 - 1,99 (м, 2H), 1,76 - 1,63 (м, 6H), 1,45 - 1,34 (м, 2H), 1,22 (с, 2H), 0,98 - 0,97 (м, 12H).

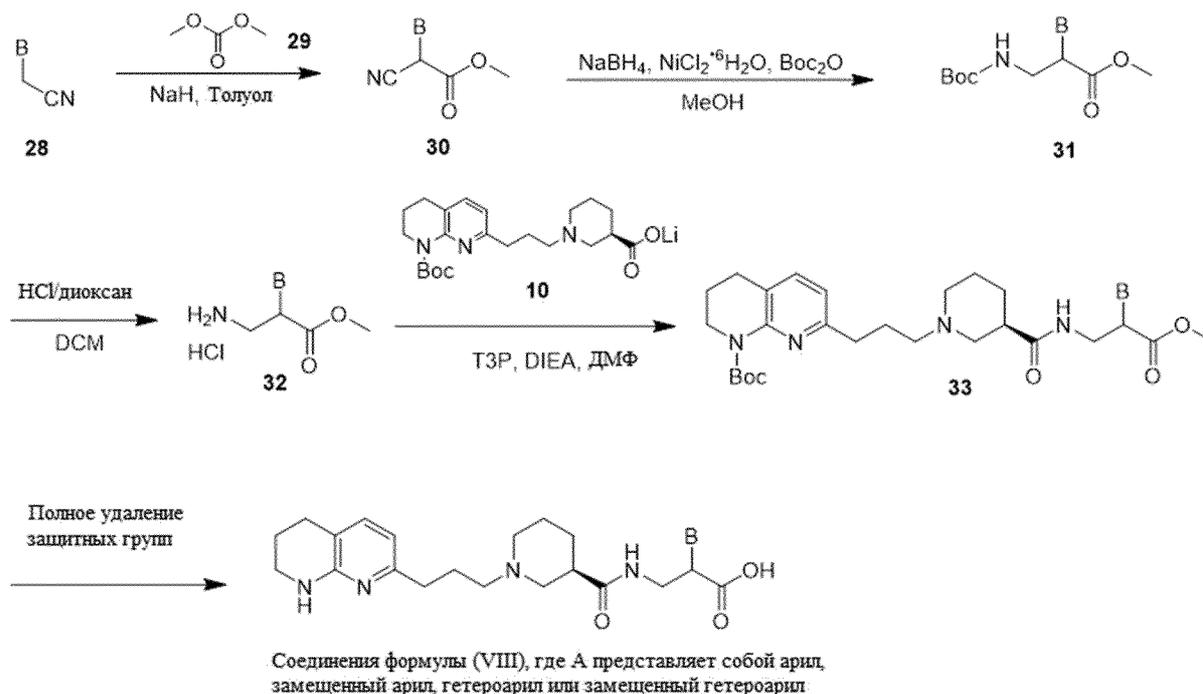


Схема 6

Фиг. 4

[0436] На фиг. 4, схеме 6, проиллюстрирован общий синтез соединений формулы (VIII).

Общий способ получения соединения 30

[0437] К раствору нитрила **28** (1,00 экв.) в толуоле добавляли NaH (1,50 экв.) при 0°C, смесь нагревали до 20°C, перемешивали 0,5 часа и добавляли диметилкарбонат **29** (1,20 экв.). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов, гасили насыщенным раствором NH₄Cl при 0°C и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения **30**, которое очищали колоночной хроматографией или применяли непосредственно на следующей стадии.

Общий способ получения соединения 31

[0438] К перемешиваемому раствору соединения **30** (1,00 экв) в MeOH добавляли Boc₂O (2,00 экв), NiCl₂·6H₂O (0,100 экв) и NaBH₄ (7,00 экв) при 0 °C. Смесь нагревали до 20°C, перемешивали в течение 6 часов, гасили добавлением 40,0 мл MeOH, перемешивали в течение 0,5 часа и фильтровали через слой из целита. Фильтрат концентрировали с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией с получением соединения **31**, идентичность которого подтверждали посредством ¹H ЯМР и ЖХ-МС.

Изомеры соединения **31** разделяли (при необходимости) посредством препаративной СФХ. (колонка: Phenomenex-Cellulose-2 (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O IPA]).

Общий способ получения соединения **32**

[0439] К раствору соединения **31** (рацемат или чистый изомер) (1,00 экв.) в DCM добавляли смесь HCl/диоксан (5,08 экв.) при 0°C, который затем перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного соединения **32**, которое очищали колоночной хроматографией или применяли непосредственно на следующей стадии.

Общий способ получения соединения **33**

[0440] К раствору соединения **32** (1,20 экв.) и соединения **10** (1,00 экв.) в ДМФ добавляли DIEA (3,00 экв.) и ТЗР (1,50 экв.) и смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃) - ACN]) с получением соединения **33**.

Общий способ получения соединений формулы (VIII)

[0441] К раствору соединения **33** (1,00 экв.) в H₂O добавляли смесь HCl/диоксан (90,4 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 4 часов, концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl) - ACN]) с получением соединения формулы (VIII).

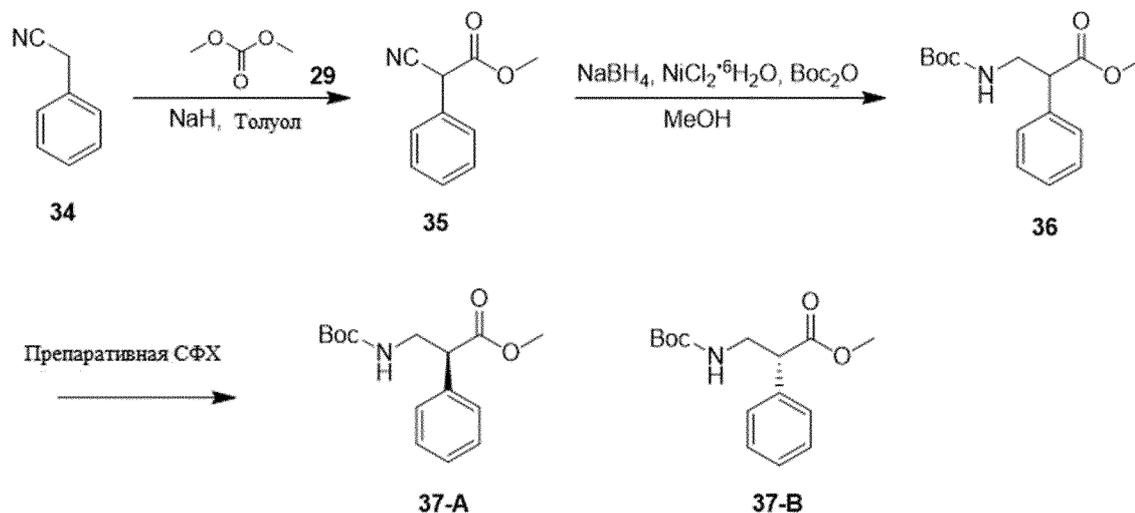


Схема 7

[0442] На схеме 7 выше проиллюстрировано получение промежуточных соединений **37 А** и **37 В** для синтеза соединений **246** и **247**, что иллюстрируют получение соединений формулы (VIII), как представлено на фиг. 4, схеме 6.

Получение соединения 35

[0443] К раствору нитрила **34** (1,00 экв.) в толуоле добавляли NaN (2,56 г, 64,0 ммоль, чистота 60,0%, 1,50 экв.) при 0°C, смесь нагревали до 20°C, перемешивали в течение 0,5 ч и добавляли соединение **29** (4,61 г, 51,2 ммоль, 4,31 мл, 1,20 экв.). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Анализ методом ТСХ (Петролейный эфир:этилацетат = 5:1, $R_f = 0,24$) показал, что соединение **34** полностью израсходовалось и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (150 мл) при 0°C, экстрагировали EtOAc (80,0 мл * 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения **35** (7,00 г), которое получали в виде масла оранжевого цвета. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7,48 - 7,42 (м, 5H), 4,75 (с, 1H), 3,82 (с, 3H).

Получение соединения 36

[0444] К перемешиваемому раствору соединения **35** (800 мг, 4,57 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (40,0 мл) добавляли Woc_2O (1,99 г, 9,13 ммоль, 2,10 мл, 2,00 экв.), $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (109 мг, 457 мкмоль, 0,100 экв.), NaBH_4 (1,21 г, 32,0 ммоль, 7,00 экв.) при 0°C. Смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение 6 часов. Анализ методом ТСХ (Петролейный эфир:этилацетат = 4: 1, $R_f = 0,44$) показал, что соединение **35** полностью израсходовалось и образовалось несколько новых пятен. Реакционную смесь гасили добавлением 40,0 мл MeOH , перемешивали в течение 0,5 часов и фильтровали через слой из целита. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , Петролейный эфир:этилацетат = 60:1 - 20:1) с получением соединения **36** (480 мг, 1,72 ммоль, выход 37,6%) в виде бесцветного масла. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7,36 - 7,25 (м, 5H), 4,89 (ушир. с, 1H), 3,90 - 3,88 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,60 - 3,53 (м, 2H), 1,43 (с, 9H); ЖХ-МС (M-99)⁺: 180,3.

Получение соединений 37-А и 37-В

[0445] Изомеры соединения **36** разделяли препаративной СФХ (колонка: Phenomenex-Cellulose-2 (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O IPA]; В%: 15% - 15%, 5,0 мин; 280 мин). Соединение **37-А** (220 мг, 787,60 мкмоль, 36,67% выход) получали в виде бесцветного масла: ЖХ-МС (M-99)⁺: 180,1; СФХ (RT = 0,730). Соединение **37-В** (250 мг, 895,00 мкмоль, выход 41,67%) получали в виде бесцветного масла: ЖХ-МС (M-99)⁺: 180,1; СФХ (RT = 0,848).

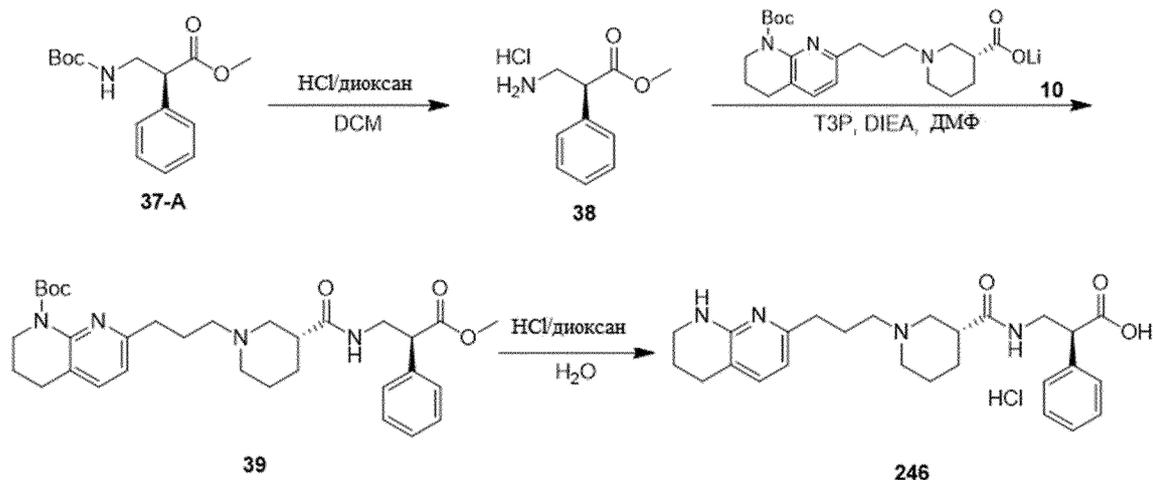


Схема 8

[0446] На схеме 8 выше показано получение соединения **246**, которое иллюстрирует получение соединений формулы (VIII), как описано на фиг. 4, схеме 6.

Получение соединения **38**

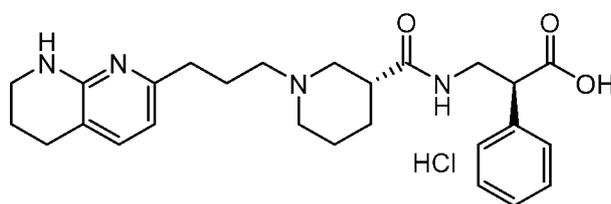
[0447] К раствору соединения **37-А** (220 мг, 788 мкмоль, 1,00 экв.) в DCM (10,0 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4,00 M, 1,00 мл, 5,08 экв.) при 0°C и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Анализ методом ТСХ (Петролейный эфир:этилацетат = 3:1, R_f = 0,01) показал, что соединение **37-А** полностью израсходовалось и образовалось одно новое пятно с большей полярностью. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Соединение **38** (170 мг, неочищенное, HCl) получали в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (M-99)⁺: 180,2.

Получение соединения **39**

[0448] К раствору соединения **38** (44,1 мг, 205 мкмоль, 1,20 экв., HCl) и соединения **10** (70,0 мг, 171 мкмоль, 1,00 экв., Li) в ДМФ (2,00 мл) добавляли DIEA (66,1 мг, 512 мкмоль, 89,1 мкл, 3,00 экв.) и ТЗР (163 мг, 256 мкмоль, 152 мкл, 50,0% чистота, 1,50 экв.) и смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов. Анализ методом ЖХ-МС показал обнаружение одного основного пика с желаемой массой. Реакционную смесь очищали

посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃) - ACN]; В%: 51% - 81%, 10 мин). Получали 45 мг соединения **39** в виде бесцветной смолы. **ЖХ-МС** (M+H)⁺: 565,6; **¹H ЯМР** (400 МГц, CDCl₃) δ 8,39 (ушир. с, 1H), 7,34 - 7,29 (м, 5H), 7,26 - 7,24 (м, 1H), 6,85 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 3,97 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 3,78 - 3,69 (м, 4H), 3,67 (с, 3H), 2,76 - 2,61 (м, 6H), 2,05 - 2,01 (м, 1H), 2,36 - 2,22 (м, 3H), 2,05 - 2,01 (м, 1H), 1,96 - 1,89 (м, 2H), 1,85 - 1,77 (м, 3H), 1,52 - 1,46 (м, 12H).

Пример 46: (S)-2-фенил-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота (246)



246

[0449] К раствору соединения **39** (40,0 мг, 70,8 мкмоль, 1,00 экв.) в H₂O (0,200 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4,00 М, 1,60 мл, 90,4 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 4 часов. Анализ методом ЖХ-МС показал, что соединение **39** полностью израсходовалось и был обнаружен основной пик с желаемой массой. Реакционную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl) - ACN]; В%: 5% - 25%, 7 мин). Получали 22,28 мг соединения **246** (чистота 96,3%, HCl) в виде бесцветного масла. **ЖХ-МС** (M+H)⁺: 451,4; **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 14,38 (ушир. с, 1H), 10,95 (ушир. с, 1H), 8,35 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,63 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,36 - 7,23 (м, 5H), 6,67 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 3,76 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 3,60 - 3,28 (м, 7H), 3,03 (ушир. с, 2H), 2,91 - 2,66 (м, 7H), 2,16 - 2,07 (м, 2H), 1,92 - 1,80 (м, 4H), 1,40 - 1,30 (м, 1H); чистота согласно ВЭЖХ: 96,3% (254 нм); хиральная чистота согласно СФХ: 100%.

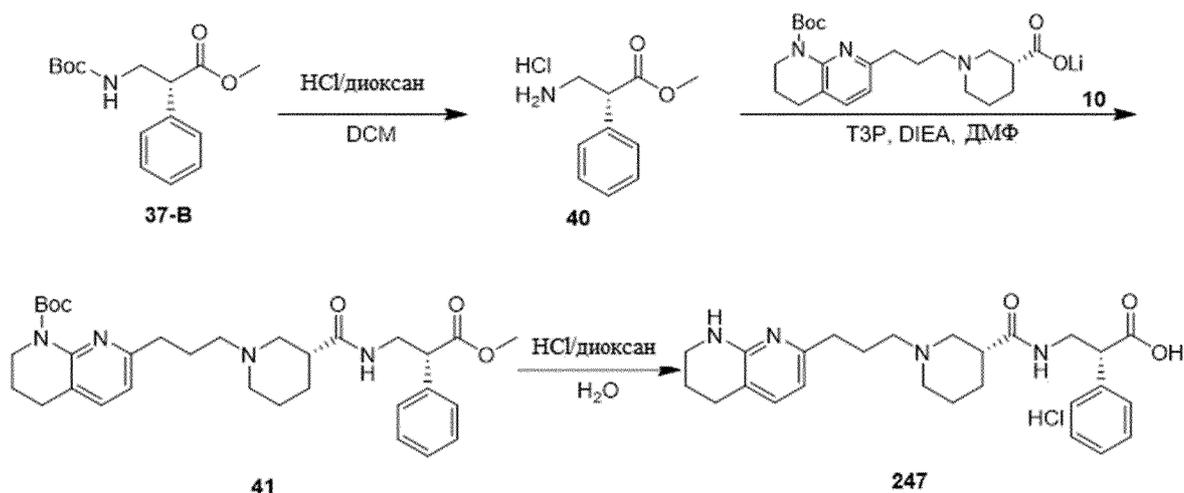


Схема 9

[0450] На схеме 9 выше показано получение соединения **247**, которое иллюстрирует получение соединений формулы (VIII), как описано на фиг. 4, схеме 6.

Получение соединения 40

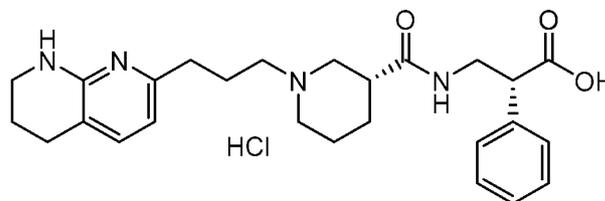
[0451] К раствору соединения **37-B** (250 мг, 895 мкмоль, 1,00 экв.) в DCM (10,0 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4,00 М, 1,00 мл, 4,47 экв.) при 0°C с перемешиванием при 25°C в течение 2 часов. Анализ методом ТСХ (Петролейный эфир:этилацетат = 3:1, $R_f = 0,01$) показал, что соединение **37-B** полностью израсходовалось и образовалось одно новое пятно с большей полярностью. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Неочищенное соединение **40** (180 мг, HCl) получали в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС ($M+H$)⁺: 180,1.

Получение соединения 41

[0452] К раствору соединения **40** (36,7 мг, 205 мкмоль, 1,20 экв., HCl) и соединение **10** (70,0 мг, 171 мкмоль, 1,00 экв., Li) в ДМФ (2,00 мл) добавляли DIEA (66,1 мг, 512 мкмоль, 89,1 мкл, 3,00 экв.) и ТЗР (163 мг, 256 мкмоль, 152 мкл, чистота 50,0%, 1,50 экв.), и смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов. Анализ методом ЖХ-МС показал обнаружение одного основного пика желаемой массы. Реакционную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃) - ACN]; В%: 51% - 81%, 10 мин). Получали 45 мг соединения **41** в виде смолы светло-желтого цвета. ЖХ-МС ($M+H$)⁺: 565,6; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,24 (ушир. с, 1H), 7,33 - 7,26 (м, 5H), 7,25 - 7,23 (м, 1H), 6,83 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,95 - 3,91 (м, 1H), 3,88 - 3,80 (м, 1H), 3,77 - 3,74 (м, 2H), 3,68 - 3,60 (м, 4H), 2,74 (т, $J = 6,8$ Гц, 3H), 2,65 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H), 2,57 - 2,55 (м, 1H), 2,44 - 2,41 (м, 1H),

2,37 - 2,25 (м, 3H), 2,07 (ушир. с, 1H), 1,96 - 1,89 (м, 2H), 1,88 - 1,81 (м, 3H), 1,52 (с, 9H), 1,49 - 1,44 (м, 3H); хиральная чистота согласно **СФХ**: 100%.

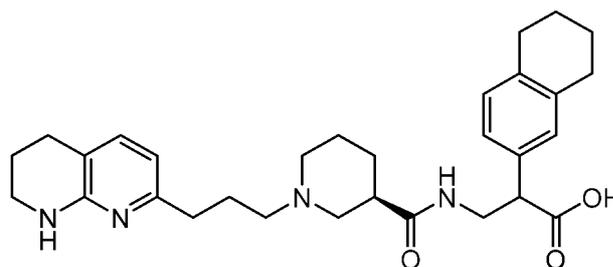
Пример 47: (R)-2-фенил-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота (247)



247

[0453] К раствору соединения **41** (40,0 мг, 70,8 мкмоль, 1,00 экв.) в H₂O (0,200 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4,00 М, 1,60 мл, 904 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Анализ методом ЖХ-МС показал, что соединение **41** полностью израсходовалось, обнаружен основной пик с желаемой массой. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl) - ACN]; В%: 5% - 25%, 7 мин). Получали 33,77 мг соединения **247** в виде масла светло-желтого цвета (чистота 97,1%, HCl). **ЖХ-МС (M+H)⁺**: 451,3; **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 14,42 (ушир. с, 1H), 10,96 (ушир. с, 1H), 8,34 (т, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,63 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,36 - 7,26 (м, 5H), 6,68 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 3,75 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,53 - 3,32 (м, 6H), 3,06 - 2,98 (м, 2H), 2,91 - 2,73 (м, 7H), 2,18 - 2,10 (м, 2H), 1,89 - 1,71 (м, 5H), 1,33 - 1,26 (м, 1H); чистота согласно **ВЭЖХ**: 97,1% (254 нм); хиральная чистота согласно **СФХ**: 98,6%.

Пример 48: 3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)-2-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)пропановая кислота (248)



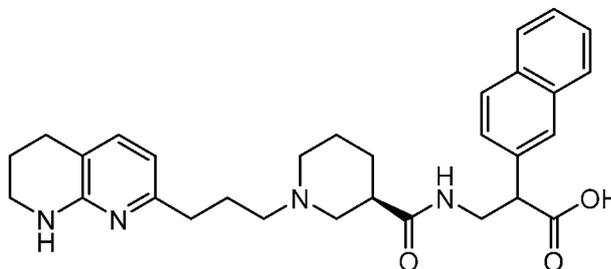
248

[0454] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 4, схеме 6, и представленным в качестве примера на схемах 7, 8 и 9, получали соединение **248** в виде изомеров **248-А** и **248-В**.

[0455] Соединение **248-А**: $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 10,47 (с, 1H), 8,83 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,10 - 7,07 (м, 2H), 6,98 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,28 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,03 - 3,95 (м, 1H), 3,59 (дд, $J_1 = 10,0$ Гц, $J_2 = 2,8$ Гц, 1H), 3,54 - 3,44 (м, 1H), 3,40 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,14 - 3,03 (м, 2H), 2,93 - 2,85 (м, 1H), 2,84 - 2,76 (м, 1H), 2,76 - 2,66 (м, 6H), 2,56 - 2,50 (м, 1H), 2,36 - 2,21 (м, 2H), 2,16 - 2,04 (м, 2H), 2,03 - 1,94 (м, 1H), 1,91 - 1,83 (м, 2H), 1,81 - 1,65 (м, 7H), 1,56 - 1,45 (м, 2H); ЖХ-МС (M+H)^+ : 505,3.

[0456] Соединение **248-В**: $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 10,80 (с, 1H), 8,70 - 8,69 (м, 1H), 7,23 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,14 - 7,10 (м, 2H), 6,99 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,29 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,94 - 3,86 (м, 1H), 3,70 (дд, $J_1 = 10,8$ Гц, $J_2 = 3,2$ Гц, 1H), 3,46 - 3,36 (м, 3H), 3,23 - 3,10 (м, 2H), 3,01 (ушир. д, $J = 10,4$ Гц, 1H), 2,82 - 2,47 (м, 8H), 2,35 - 2,18 (м, 2H), 2,09 - 1,95 (м, 2H), 1,92 - 1,83 (м, 4H), 1,82 - 1,56 (м, 6H), 1,55 - 1,39 (м, 2H); ЖХ-МС (M+H)^+ : 505,3.

Пример 49: 2-(нафталин-2-ил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота (249)



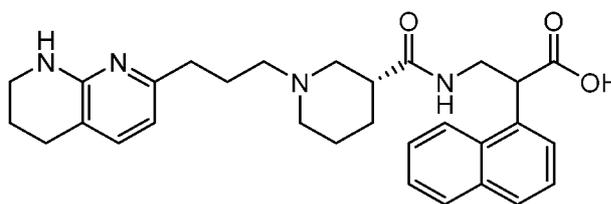
249

[0457] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 4, схеме 6, и представленным в качестве примера на схемах 7, 8 и 9, получали соединение **249** в виде изомеров **249-А** и **249-В**.

[0458] Соединение **249-А**: $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 10,52 (с, 1H), 8,91 (ушир. с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,80 - 7,77 (м, 3H), 7,54 (дд, $J_1 = 8,8$ Гц, $J_2 = 2,0$ Гц, 1H), 7,44 - 7,37 (м, 2H), 7,25 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,31 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,09 - 4,03 (м, 1H), 3,85 (дд, $J_1 = 9,6$ Гц, $J_2 = 2,8$ Гц, 1H), 3,71 - 3,63 (м, 1H), 3,39 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,13 - 3,01 (м, 2H), 2,93 - 2,80 (м, 2H), 2,70 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,56 - 2,47 (м, 1H), 2,41 - 2,23 (м, 2H), 2,21 - 2,11 (м, 1H), 2,11 - 1,98 (м, 2H), 1,90 - 1,75 (м, 4H), 1,61 - 1,40 (м, 2H); ЖХ-МС (M+H)^+ : 501,3.

[0459] Соединение **249-В**: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,85 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,83 - 7,76 (м, 3H), 7,58 (дд, $J_1 = 8,8$ Гц, $J_2 = 2,0$ Гц, 1H), 7,45 - 7,37 (м, 2H), 7,25 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,31 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,05 - 3,91 (м, 2H), 3,64 - 3,51 (м, 1H), 3,39 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,26 - 3,14 (м, 2H), 3,01 (д, $J = 10,0$ Гц, 1H), 2,70 (т, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2,67 - 2,54 (м, 2H), 2,37 - 2,25 (м, 2H), 2,07 - 1,97 (м, 2H), 1,95 - 1,76 (м, 5H), 1,74 - 1,59 (м, 1H), 1,53 - 1,40 (м, 2H); **ЖХ-МС** (M+H) $^+$: 501,3.

Пример **50**: **2-(нафталин-1-ил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота (250)**

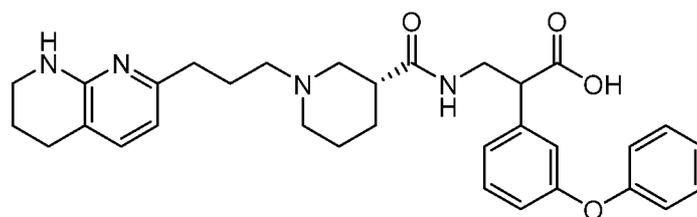
**250**

[0460] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 4, схеме 6, и представленным в качестве примера на схемах 7, 8 и 9, получали соединение **250** в виде изомеров **250-А** и **250-В**.

[0461] **250-А**: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,93 (с, 1H), 8,91 - 8,82 (м, 1H), 8,57 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,63 - 7,51 (м, 2H), 7,48 - 7,38 (м, 2H), 7,26 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,33 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,63 (дд, $J_1 = 10,8$ Гц, $J_2 = 3,2$ Гц, 1H), 4,08 - 4,01 (м, 1H), 3,50 - 3,44 (м, 1H), 3,39 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,32 - 3,21 (м, 2H), 3,03 (д, $J = 10,0$ Гц, 1H), 2,70 (т, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2,63 - 2,60 (м, 1H), 2,31 (т, $J = 4,8$ Гц, 2H), 2,07 - 2,00 (м, 3H), 1,92 - 1,80 (м, 5H), 1,79 - 1,68 (м, 1H), 1,55 - 1,47 (м, 2H); **ЖХ-МС** (M+H) $^+$: 501,5.

[0462] Соединение **250-В**: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,37 (с, 1H), 8,78 (ушир. с, 1H), 8,35 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,60 - 7,50 (м, 2H), 7,50 - 7,36 (м, 2H), 7,25 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,31 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,52 - 4,41 (м, 1H), 4,15 - 4,06 (м, 1H), 3,67 - 3,60 (м, 1H), 3,38 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,08 (ушир. с, 2H), 2,92 - 2,79 (м, 2H), 2,70 (т, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2,64 - 2,43 (м, 2H), 2,33 (ушир. с, 1H), 2,11 - 2,02 (м, 2H), 1,93 - 1,74 (м, 5H), 1,70 - 1,51 (м, 2H), 1,36 - 1,23 (м, 1H); **ЖХ-МС** (M+H) $^+$: 501,4.

Пример **51**: **2-(3-феноксифенил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота (251)**



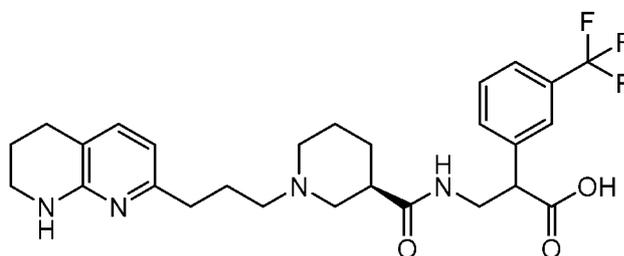
251

[0463] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 4, схеме 6, и представленным в качестве примера на схемах 7, 8 и 9, получали соединение **251** в виде изомеров **251-А** и **251-В**.

[0464] Соединение **251-А**: $^1\text{H ЯМР}$ (400МГц, CDCl_3): δ 10,55 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 7,33 - 7,27 (м, 3H), 7,27 - 7,21 (м, 2H), 7,17 - 7,11 (м, 1H), 7,10 (т, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,08 - 7,02 (м, 1H), 7,03- 6,96 (м, 1H), 6,88 -6,82 (м, 1H), 6,28 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,98 - 3,87 (м, 1H), 3,70 - 3,55 (м, 2H), 3,42 (т, $J = 10,8$ Гц, 2H), 3,04 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 2,97 - 2,65 (м, 5H), 2,55 - 2,42 (м, 1H), 2,35 - 2,20 (м, 2H), 2,15 - 1,95 (м, 3H), 1,93 - 1,84 (м, 2H), 1,82 - 1,61 (м, 3H), 1,56 - 1,41 (м, 2H); ЖХ-МС (M+H)^+ : 543,3.

[0465] Соединение **251-В**: $^1\text{H ЯМР}$ (400МГц, CDCl_3): δ 10,75 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 7,32 - 7,26 (м, 2H), 7,25 - 7,22 (м, 2H), 7,19 - 7,15 (м, 1H), 7,14 (т, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,08 - 7,03 (м, 1H), 7,03- 6,96 (м, 2H), 6,86 -6,81 (м, 1H), 6,29 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,95 - 3,84 (м, 1H), 3,80 - 3,70 (м, 1H), 3,53 - 3,44 (м, 1H), 3,41 (т, $J = 11,2$ Гц, 2H), 3,17 - 3,04 (м, 2H), 3,00 - 2,89 (м, 1H), 2,70 (т, $J = 12,4$ Гц, 2H), 2,65 - 2,50 (м, 2H), 2,38 - 2,21 (м, 2H), 2,08 - 1,99 (м, 2H), 1,92 - 1,76 (м, 5H), 1,72 - 1,60 (м, 1H), 1,56 - 1,41 (м, 2H); ЖХ-МС (M+H)^+ : 543,4.

Пример 52: 3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)-2-(3-(трифторметил)фенил)пропановая кислота (252)



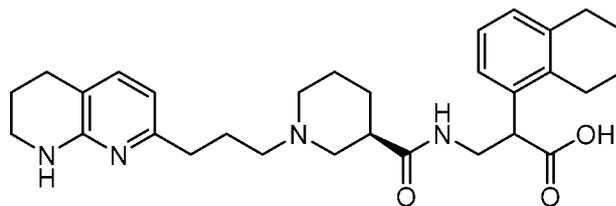
252

[0466] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 4, схеме 6, и представленным в качестве примера на схемах 7, 8 и 9, получали соединение **252** в виде изомеров **252-А** и **252-В**.

[0467] Соединение **252-А**: $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 10,56 (ушир. с, 1H), 8,89 (ушир. с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,56 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,48 - 7,46 (м, 1H), 7,43 - 7,39 (м, 1H), 7,25 (с, 1H), 6,32 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,92 - 3,86 (м, 1H), 3,75 (дд, $J_1 = 8,8$ Гц, $J_2 = 2,4$ Гц, 1H), 3,68 - 3,61 (м, 1H), 3,42 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,09 (д, $J = 11,6$ Гц, 1H), 2,98 - 2,84 (м, 3H), 2,71 (т, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2,50 (ушир. с, 1H), 2,42 - 2,26 (м, 2H), 2,18 - 2,02 (м, 3H), 1,92 - 1,72 (м, 5H), 1,61 - 1,48 (м, 2H); **ЖХ-МС** (M+H) $^+$: 519,3.

[0468] Соединение **252-В**: $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 10,75 (ушир. с, 1H), 8,77 (ушир. с, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,61 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,48 - 7,40 (м, 2H), 7,26 - 7,21 (м, 1H), 6,32 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,89 - 3,82 (м, 2H), 3,58 - 3,50 (м, 1H), 3,42 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,16 - 2,96 (м, 4H), 2,73 - 2,58 (м, 4H), 2,31 (ушир. с, 2H), 2,10 - 1,79 (м, 6H), 1,73 - 1,43 (м, 3H); **ЖХ-МС** (M+H) $^+$: 519,1.

Пример 53: 3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)-2-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-ил)пропановая кислота (253)



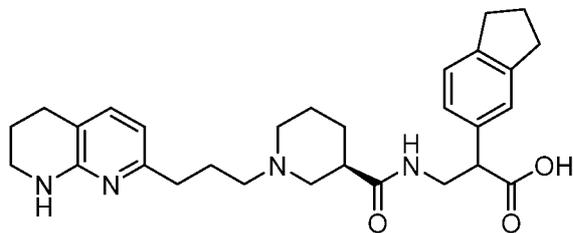
253

[0469] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 4, схеме б, и представленным в качестве примера на схемах 7, 8 и 9, получали соединение **253** в виде изомеров **253-А** и **253-В**.

[0470] Соединение **253-А**: $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,13 (с, 1H), 7,11 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,06 - 6,97 (м, 2H), 6,93 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 6,29 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,96 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,25 - 3,22 (м, 2H), 2,76 - 2,66 (м, 4H), 2,62 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,47 - 2,38 (м, 4H), 2,34 - 2,23 (м, 2H), 2,22 - 2,16 (м, 2H), 2,15 - 1,98 (м, 2H), 1,84 - 1,60 (м, 9H), 1,57 - 1,47 (м, 2H), 1,43 - 1,34 (м, 2H); **ЖХ-МС** (M+H) $^+$: 505,4.

[0471] Соединение **253-В**: $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,16 (с, 1H), 7,11 - 6,97 (м, 3H), 6,93 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 6,88 - 6,79 (м, 1H), 6,29 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,95 (т, $J = 6,4$ Гц, 1H), 3,25 - 3,22 (м, 2H), 2,77 - 2,67 (м, 4H), 2,61 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,48 - 2,41 (м, 4H), 2,30 - 1,96 (м, 6H), 1,84 - 1,62 (м, 9H), 1,58 - 1,48 (м, 2H), 1,44 - 1,34 (м, 2H); **ЖХ-МС** (M+H) $^+$: 505,5.

Пример 54: 2-(2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота (254)

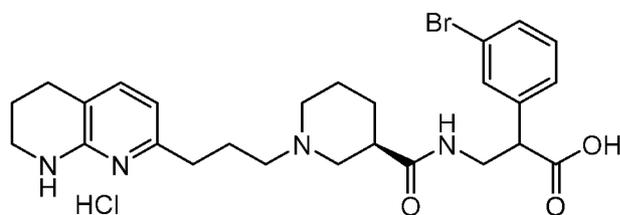
**254**

[0472] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 4, схеме 6, и представленным в качестве примера на схемах 7, 8 и 9, получали соединение **254** в виде изомеров **254-А** и **254-В**.

[0473] Соединение **254-А**: $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 10,40 (с, 1H), 8,74 (ушир. с, 1H), 7,24 - 7,22 (м, 2H), 7,14 (с, 2H), 6,29 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,04 - 3,90 (м, 1H), 3,64 (дд, $J_1 = 10,0$ Гц, $J_2 = 3,2$ Гц, 1H), 3,54 - 3,47 (м, 1H), 3,40 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,16 - 3,00 (м, 2H), 2,94 - 2,74 (м, 6H), 2,70 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,57 (ушир. с, 1H), 2,47 - 2,15 (м, 3H), 2,07 - 2,00 (м, 4H), 1,92 - 1,70 (м, 5H), 1,64 - 1,47 (м, 2H); **ЖХ-МС** (M+H) $^+$: 491,4.

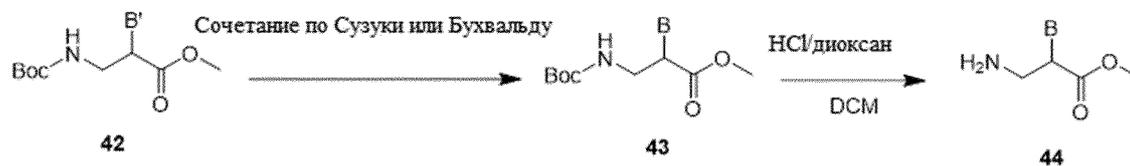
[0474] Соединение **254-В**: $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7,27 - 7,22 (м, 2H), 7,15 (с, 2H), 6,30 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,94 - 3,79 (м, 1H), 3,74 (дд, $J_1 = 10,8$ Гц, $J_2 = 3,6$ Гц, 1H), 3,54 - 3,45 (м, 1H), 3,41 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,20 - 3,02 (м, 2H), 3,01 - 2,92 (м, 1H), 2,86 (кв., $J = 8,0$ Гц, 4H), 2,82 - 2,73 (м, 1H), 2,70 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,66 - 2,48 (м, 2H), 2,47 - 2,25 (м, 2H), 2,16 - 1,78 (м, 8H), 1,77 - 1,46 (м, 3H); **ЖХ-МС** (M+H) $^+$: 491,4.

Пример 55: гидрохлорид 2-(3-бромфенил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановой кислоты (255)

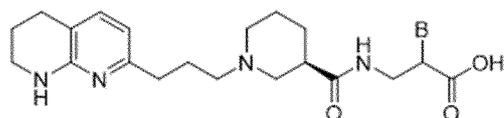
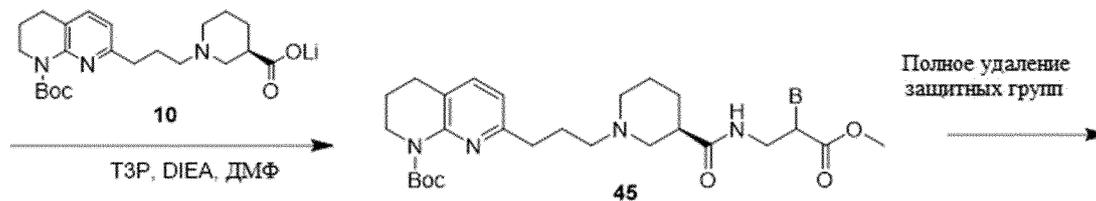
**255**

[0475] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 4, схеме 6, и представленным в качестве примера на схемах 7, 8 и 9, получали соединение **255**. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 14,03 - 13,97 (м, 1H), 10,44 - 10,38 (м, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,00 - 7,83

(м, 1H), 7,63 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,53 - 7,43 (м, 2H), 7,36 - 7,21 (м, 2H), 6,66 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 3,87 - 3,55 (м, 4H), 3,35 - 3,28 (м, 3H), 3,12 - 2,93 (м, 3H), 2,90 - 2,82 (м, 1H), 2,79 - 2,69 (м, 5H), 2,13 - 2,01 (м, 2H), 1,92 - 1,56 (м, 6H); ЖХ-МС (M+H)⁺: 531,3.



B' представляет собой галогенид или гетероарилгалогенид



Соединения формулы (VIII), где B представляет собой арил или замещенный гетероарил

Схема 10

Фиг. 5

[0476] На фиг. 5, схеме 10 выше проиллюстрирован общий синтез соединений формулы (VIII).

Общий способ получения соединения 43

[0477] К раствору соединения 42 (1,00 экв.) и смеси бороновая кислота/сложный эфир (1,20 экв.) в диоксане и H₂O добавляли K₂CO₃ (2,00 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (0,100 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 часов, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали с получением соединения 43.

Общий способ получения соединения 44

[0478] К раствору соединения 43 (1,00 экв.) в DCM добавляли смесь HCl/диоксан (9,48 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов и концентрировали с получением неочищенного соединения 44.

Общий способ получения соединения 45

[0479] К раствору соединения **44** (1,00 экв.) и соединение **10** (1,01 экв.) в ДМФ (2,00 мл) добавляли ТЗР (2,00 экв.) и DIEA (3,00 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов, разбавляли насыщенным NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали с получением соединения **45**.

Общий способ получения соединения формулы (VIII)

[0480] К раствору соединения **45** (1,00 экв.) в H₂O добавляли смесь HCl/диоксан (25 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов и концентрировали с получением остатка, который очищали с получением соединения формулы (VIII).

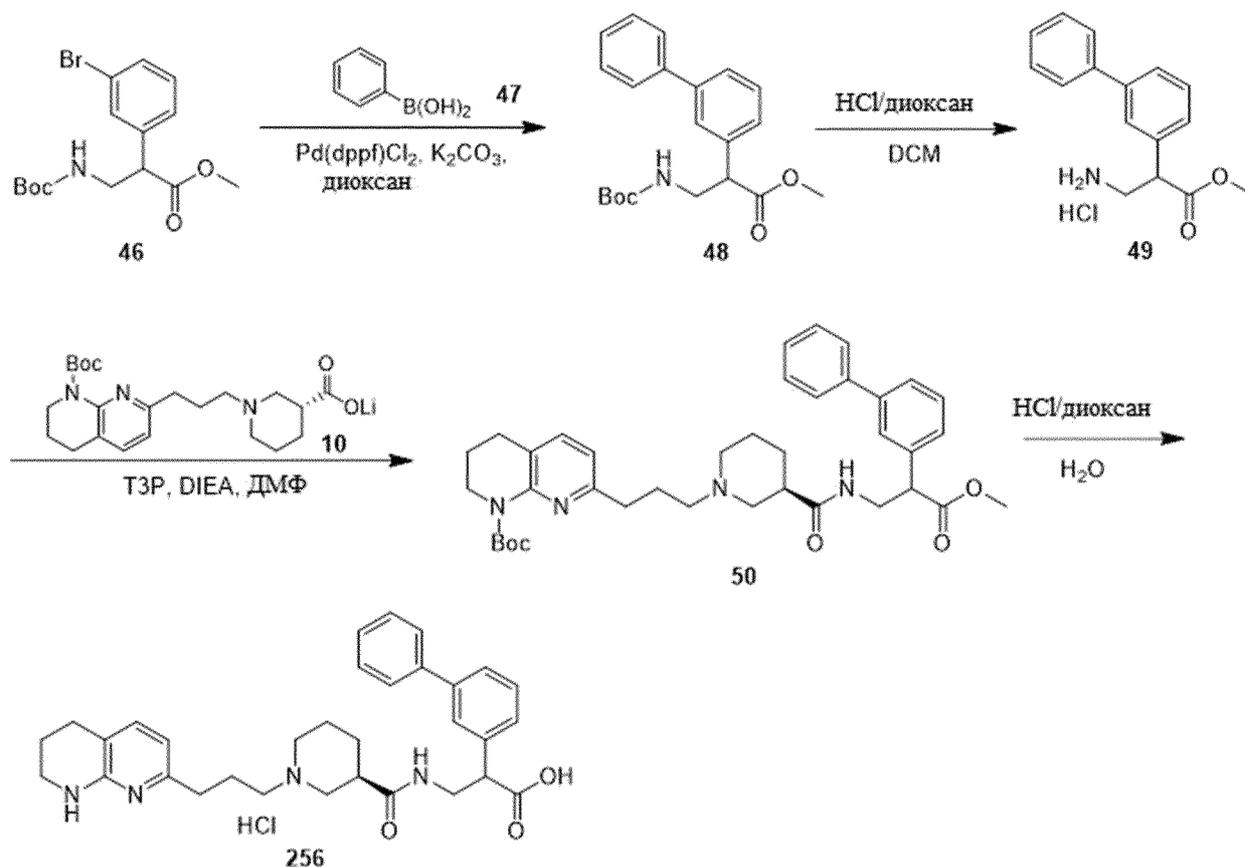


Схема 11

[0481] Схема 11 выше иллюстрирует синтез соединения **256**, которое представляет в качестве примера получение соединений формулы (VIII), показанной на фиг. 5. Схема 10.

Получение соединения 48

[0482] К раствору соединения **46** (500 мг, 1,40 ммоль, 1,00 экв.) и соединения **47** (204 мг, 1,67 ммоль, 1,20 экв.) в диоксане (5,00 мл) и H₂O (0,500 мл) добавляли K₂CO₃ (386 мг, 2,79 ммоль, 2,00 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (102 мг, 139 мкмоль, 0,100 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 часов до тех пор, пока анализ методом ТСХ не показал, что соединение **46** полностью не израсходовалось и образовалось много новых пятен (Петролейный эфир:этилацетат = 5:1). Реакционную смесь фильтровали, концентрировали с получением остатка, который очищали методом препаративной ТСХ с получением соединения **48** (250 мг, 703 мкмоль, выход 50,3%) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃); δ 7,60 - 7,57 (м, 2H), 7,54 - 7,51 (м, 1H), 7,48 - 7,41 (м, 4H), 7,40 - 7,34 (м, 1H), 7,26 - 7,24 (м, 1H), 4,92 (ушир.с, 1H), 3,98 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,66 - 3,53 (м, 2H), 1,43 (с, 9H); ЖХ-МС (M-99)⁺: 256,2.

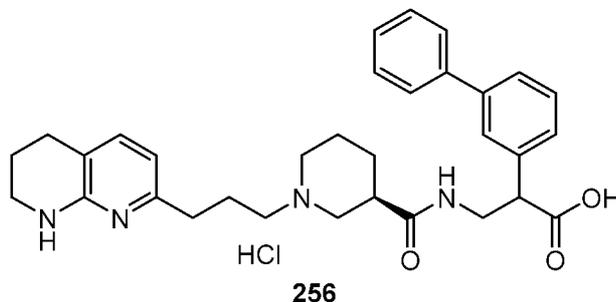
Получение соединения 49

[0483] К раствору соединения **48** (150 мг, 422 мкмоль, 1,00 экв.) в DCM (2,00 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 M, 1,00 мл, 9,48 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов до тех пор, пока анализ методом ЖХ-МС не показал, что соединение **48** полностью израсходовалось и был обнаружен один основной пик с желаемой массой. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного соединения **49** (130 мг) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (M+H)⁺: 256,2.

Получение соединения 50

[0484] К раствору соединения **49** (130 мг, 445 мкмоль, 1,00 экв., HCl) и соединения **10** (184 мг, 450 мкмоль, 1,01 экв., Li) в ДМФ (2,00 мл) добавляли ТЗР (567 мг, 891 мкмоль, 529 мкл, чистота 50%, 2,00 экв.) и DIEA (172 мг, 1,34 ммоль, 233 мкл, 3,00 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов до тех пор, пока в анализе методом ЖХ-МС не была обнаружена соответствующая масса. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NaHCO₃ (10,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (10,0 мл * 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (10,0 мл * 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ТСХ (Петролейный эфир:этилацетат = 0:1) с получением соединения **50** (100 мг, 156 мкмоль, выход 35,0%) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (M+H)⁺: 641,3; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,56 - 7,35 (м, 9H), 7,24 (с, 2H), 6,80 - 6,75 (м, 1H), 4,04 - 3,91 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,69 - 3,61 (м, 4H), 2,72 - 2,43 (м, 8H), 2,27 - 2,25 (м, 4H), 1,92 - 1,81 (м, 6H), 1,51 - 1,48 (м, 9H).

Пример **56:** **2-([1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота (256)**

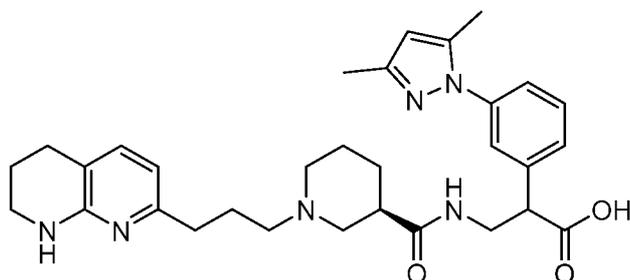


[0485] К раствору соединения **50** (100 мг, 156 мкмоль, 1,00 экв.) в H₂O (2,00 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 М, 1,00 мл, 25,6 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов до тех пор, пока желаемую массу не обнаружили посредством ЖХ-МС, концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 * 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl) - ACN]; В%: 11% - 41%, 10 мин) с получением рацемата **256** (40,0 мг, 71,0 мкмоль, выход 45,5%, HCl) в виде масла желтого цвета. Стереизомеры **256-А** и **256-В** очищали посредством препаративной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O IPA]; В%: 60% - 60%, 6; 30 мин).

[0486] Соединение **256-А** (18,91 мг, 33,50 мкмоль, выход 47,16%, чистота 93,3%) получали в виде смолы желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,14 (ушир.с, 1H), 7,61 (д, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,53 - 7,43 (м, 4H), 7,41 - 7,34 (м, 2H), 7,24 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,10 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,27 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 3,76 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 3,60 - 3,53 (м, 3H), 3,24 (т, *J* = 4,8 Гц, 2H), 2,61 (т, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,43(т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,25 - 2,03 (м, 6H), 1,77 - 1,62 (м, 4H), 1,47 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 1,23 (ушир.с, 2H); ЖХ-МС (M+H)⁺: 527,4. Хиральная чистота согласно СФХ: 100%.

[0487] Соединение **256-В** (17,00 мг, 31,79 мкмоль, выход 44,76%, чистота 98,5%) получали в виде смолы желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,12 (ушир.с, 1H), 7,62 (д, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,53 - 7,44 (м, 4H), 7,42 - 7,34 (м, 2H), 7,24 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,10 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,27 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 3,78 (т, *J* = 7,2 Гц, 1H), 3,60 - 3,53 (м, 1H), 3,51 - 3,43 (м, 2H), 3,24 (т, *J* = 4,8 Гц, 2H), 2,61 (т, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,43 - 2,48 (м, 2H), 2,25 - 2,19 (м, 2H), 2,16 - 2,01 (м, 4H), 1,77 - 1,61 (м, 4H), 1,47 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 1,34 (ушир.с, 2H); ЖХ-МС (M+H)⁺: 527,4; хиральная чистота согласно СФХ: 100%.

Пример 57: **2-(3-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)фенил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота (257)**

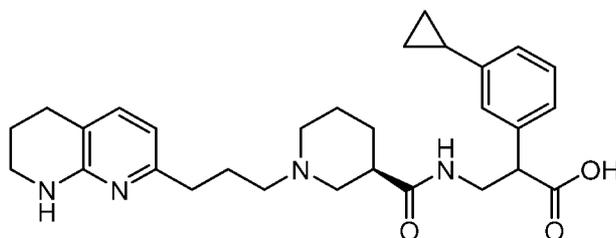
**257**

[0488] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 5, схеме 10, и представленным в качестве примера на схеме 11, получали соединение **257** в виде изомеров. Соединения **257-А** и **257-В** разделяли способом, описанным в примере 56.

[0489] Соединение **257-А**: $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,15 (с, 1H), 7,40 - 7,31 (м, 4H), 7,23 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,29 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,05 (с, 1H), 3,70 (т, $J = 6,8$ Гц, 1H), 3,24 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,61 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,46 - 2,44 (м, 4H), 2,26 - 2,18 (м, 6H), 2,16 - 2,10 (м, 5H), 2,10 - 2,00 (м, 2H), 1,77 - 1,64 (м, 4H), 1,52 - 1,50 (м, 2H), 1,37 (с, 23.; **ЖХ-МС** (M+H) $^+$: 545,5.

[0490] Соединение **257-В**: $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО- d_6 + D $_2$ O) δ 7,59 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,44 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,36 - 7,33 (м, 2H), 7,24 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,61 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,07 (с, 1H), 3,91 - 3,89 (м, 1H), 3,57 - 3,44 (м, 2H), 3,43 - 3,30 (м, 4H), 3,02 - 3,00 (м, 2H), 2,91 - 2,81 (м, 1H), 2,78 - 2,60 (м, 6H), 2,24 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,01 - 1,93 (м, 2H), 1,81 - 1,78 (м, 2H), 1,68 - 1,65 (м, 2H), 1,26 - 1,16 (м, 2H); **ЖХ-МС** (M+H) $^+$: 545,5.

Пример 58: **2-(3-циклопропилфенил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота (258)**

**258**

[0491] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 5, схеме 10, и представленным в качестве примера на схеме 11, получали соединение **258** в виде

изомеров. Соединение **258-А** и соединение **258-В** разделяли способом, описанным в примере 56.

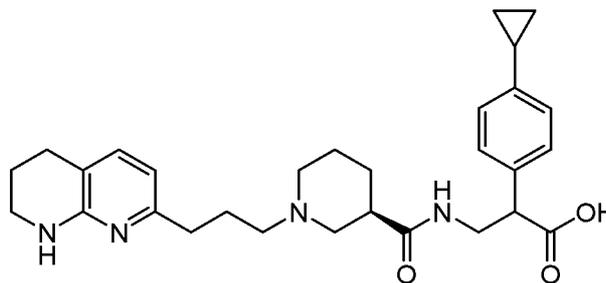
[0492] Соединение **258-А**: $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,29 (т, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,22 - 7,12 (м, 2H), 7,01 - 6,92 (м, 3H), 6,58 (ушир. с, 1H), 6,34(д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 3,71 (т, $J = 8,4$ Гц, 1H), 3,59 - 3,53 (м, 2H), 3,35 - 3,26 (м, 4H), 2,98 - 2,82 (м, 6H), 2,70 - 7,61 (м, 3H), 1,97 - 1,85 (м, 3H), 1,75 (с, 5H), 1,43 (ушир. с, 1H), 0,94 - 0,92 (м, 2H), 0,63 (д, $J = 4,0$ Гц, 2H); **ЖХ-МС** (M+H) $^+$: 491,3

[0493] Соединение **258-В**: $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,08 (с, 1H), 7,17 (т, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,89 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,29 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,64 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,53 - 3,46 (м, 2H), 3,39 - 3,32 (м, 2H), 3,24 (т, $J = 4,8$ Гц, 2H), 2,61 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,46 - 2,41 (м, 2H), 2,25 - 2,07 (м, 5H), 1,89 - 1,84 (м, 1H), 1,76 - 1,67 (м, 4H), 1,51 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 1,38 - 1,36 (м, 2H), 0,93 - 0,88 (м, 2H), 0,64 - 0,60 (м, 2H); **ЖХ-МС**: (M+H) $^+$: 491,2.

Пример

59:

2-(4-циклопропилфенил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота (259)



259

[0494] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 5, схеме 10, и представленным в качестве примера на схеме 11, получали соединение **259** в виде изомеров. Соединение **259-А** и соединение **259-В** разделяли способом, описанным в примере 56.

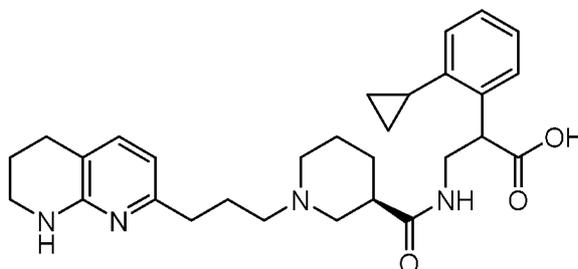
[0495] **259-В**: $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,09 (ушир. с, 1H), 7,13 - 7,07 (м, 3H), 7,00 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,30 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,62 (т, $J = 8,0$ Гц, 2H), 3,23 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,61 (т, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2,47 - 2,40 (м, 3H), 2,35 - 1,97 (м, 7H), 1,87 - 1,80 (м, 1H), 1,78 - 1,65 (м, 4H), 1,55 - 1,47 (м, 2H), 1,41 - 1,33 (м, 2H), 0,95 - 0,87 (м, 2H), 0,65 - 0,57 (м, 2H); **ЖХ-МС** (M+H) $^+$: 491,4.

[0496] **259-В**: $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,11 (ушир. с, 1H), 7,15 - 7,06 (м, 3H), 7,00 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6,95 - 6,85 (м, 1H), 6,29 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,62 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H), 3,24 (т, $J = 4,8$ Гц, 2H), 2,61 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,47 - 2,43 (м, 3H), 2,30 - 2,14 (м, 4H),

2,12 - 1,95 (м, 3H), 1,90 - 1,81 (м, 1H), 1,78 - 1,65 (м, 4H), 1,77 - 1,47 (м, 2H), 1,43 - 1,34 (м, 2H), 0,95 - 0,87 (м, 2H), 0,65 - 0,57 (м, 2H); **ЖХ-МС** (M+H)⁺: 491,6.

Пример**60:**

2-(2-циклопропилфенил)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота (260)

**260**

[0497] В соответствии со способом, проиллюстрированным на фиг. 5, схеме 10, и представленным в качестве примера на схеме 11, получали соединение **260** в виде изомеров. Соединение **260-А** и соединение **260-В** разделяли способом, описанным в примере 56.

[0498] 260-А: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,25 (ушир. с, 1H), 7,22 - 7,06 (м, 4H), 7,03 - 6,97 (м, 1H), 6,30 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,38 (т, *J* = 6,8 Гц, 1H), 3,55 - 3,35 (м, 4H), 3,27 - 3,22 (м, 2H), 3,11 - 3,05 (м, 1H), 2,87 - 2,70 (м, 1H), 2,62 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 2,47 - 2,30 (м, 4H), 2,13 - 2,02 (м, 1H), 1,90 - 1,70 (м, 5H), 1,68 - 1,56 (м, 2H), 1,55 - 1,35 (м, 2H), 0,95 - 0,85 (м, 2H), 0,70 - 0,54 (м, 2H); **ЖХ-МС** (M+H)⁺: 491,5.

[0499] 260-В: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,21 (ушир. с, 1H), 7,24 - 7,06 (м, 4H), 7,03 - 6,96 (м, 1H), 6,95 - 6,70 (м, 1H), 6,30 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,37 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,50 - 3,45 (м, 2H), 3,24 (т, *J* = 5,2 Гц, 2H), 2,69 - 2,58 (м, 3H), 2,48 - 2,45 (м, 3H), 2,36 - 2,15 (м, 5H), 2,09 - 2,03 (м, 1H), 1,78 - 1,66 (м, 4H), 1,61 - 1,51 (м, 2H), 1,48 - 1,36 (м, 2H), 0,94 - 0,85 (м, 2H), 0,70 - 0,54 (м, 2H); **ЖХ-МС** (M+H)⁺: 491,5.

[0500] Следующие соединения, представленные в таблице 4, получали в соответствии с общими способами, представленными на схемах 6 и 10, или аналогичными им способами.

Таблица 4

Соединение №	Данные ¹ H ЯМР
--------------	---------------------------

Соединение №	Данные ¹ H ЯМР
302	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,18 - 8,16 (м, 1H), 7,45 - 7,43 (м, 2H), 7,30 - 7,24 (м, 2H), 7,14 (д, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 6,32 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 3,68 (т, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 3,47 (т, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 3,25 (т, <i>J</i> = 5,2 Гц, 4H), 2,62 (т, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 2,30 - 2,10 (м, 6H), 1,80 - 1,67 (м, 4H), 1,59 - 1,47 (м, 2H), 1,45 - 1,35 (м, 2H).
303	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,16 (ушир. с, 1H), 7,45 - 7,42 (м, 2H), 7,29 - 7,24 (м, 2H), 7,15 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 6,32 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 3,69 (т, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 3,54 - 3,49 (м, 2H), 3,44 - 3,39 (м, 2H), 3,25 (т, <i>J</i> = 5,6 Гц, 2H), 2,62 (т, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 2,35 - 2,10 (м, 6H), 1,79 - 1,67 (м, 4H), 1,54 - 1,46 (м, 2H), 1,43 - 1,33 (м, 2H).
306	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,17 (ушир. с, 1H), 7,66 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 7,47 (т, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 7,41 - 7,34 (м, 3H), 7,13 - 7,07 (м, 2H), 6,29 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 3,80 (т, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 3,63 - 3,49 (м, 3H), 3,24 (т, <i>J</i> = 5,2 Гц, 2H), 2,61 (т, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 2,45 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 3H), 2,27 - 2,07 (м, 5H), 1,77 - 1,62 (м, 4H), 1,52 - 1,49 (м, 2H), 1,40 - 1,36 (м, 2H).
307	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,16 (ушир. с, 1H), 7,66 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 7,47 (т, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 7,41 - 7,36 (м, 3H), 7,13 - 7,06 (м, 2H), 6,28 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 3,81 (т, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 3,63 - 3,43 (м, 3H), 3,24 (т, <i>J</i> = 5,6 Гц, 2H), 2,61 (т, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 2,47 - 2,36 (м, 3H), 2,30 - 2,05 (м, 5H), 1,79 - 1,60 (м, 4H), 1,48 - 1,45 (м, 2H), 1,36 - 1,33 (м, 2H).
308	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,14 (ушир. с, 1H), 7,53 - 7,46 (м, 4H), 7,42 - 7,35 (м, 2H), 7,31 - 7,22 (м, 2H), 7,10 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 6,28 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 3,77 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 3,55 - 3,49 (м, 3H), 3,24 (т, <i>J</i> = 5,6 Гц, 2H), 2,61 (т, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 2,48 - 2,43 (м, 3H), 2,33 - 2,07 (м, 5H), 1,77 - 1,68 (м, 4H), 1,55 - 1,48 (м, 2H), 1,41 - 1,35 (м, 2H).
309	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,14 (ушир. с, 1H), 7,53 - 7,45 (м, 4H), 7,42 - 7,35 (м, 2H), 7,29 - 7,22 (м, 2H), 7,11 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 6,29 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 3,77 (т, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 3,54 - 3,51 (м, 3H), 3,24 (т, <i>J</i> = 5,2 Гц, 2H), 2,61 (т, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 2,44 - 2,38 (м, 3H), 2,31 - 2,08 (м, 5H), 1,78 - 1,62 (м, 4H), 1,53 - 1,42 (м, 2H), 1,40 - 1,29 (м, 2H).

Соединение №	Данные ¹ H ЯМР
314	(400 МГц, CDCl ₃) δ 10,43 (с, 1H), 8,99 (ушир. с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,33 - 7,28 (м, 2H), 7,25 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,14 (дд, J ₁ = 6,0 Гц, J ₂ = 1,6 Гц, 1H), 6,31 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,24 (дд, J ₁ = 6,8 Гц, J ₂ = 1,6 Гц, 2H), 4,10 - 4,01 (м, 2H), 3,75 - 3,69 (м, 1H), 3,36 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,14 - 3,07 (м, 2H), 2,95 - 2,93 (м, 1H), 2,86 - 2,79 (м, 1H), 2,69 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 2,51 (ушир. с, 1H), 2,39 - 2,24 (м, 2H), 2,17 - 1,97 (м, 3H), 1,88 - 1,79 (м, 5H), 1,57 - 1,48 (м, 2H), 1,35 - 1,30 (м, 1H), 0,58 - 0,54 (м, 2H), 0,42 - 0,38 (м, 2H).
315	(400 МГц, CDCl ₃) δ 10,79 (с, 1H), 8,83 (ушир. с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,34 - 7,29 (м, 2H), 7,25 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,16 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 6,32 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 4,25 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 4,17 (дд, J ₁ = 11,2 Гц, J ₂ = 3,2 Гц, 1H), 4,05 - 3,99 (м, 1H), 3,62 - 3,55 (м, 1H), 3,36 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,27 - 3,18 (м, 2H), 3,03 (д, J = 10,0 Гц, 2H), 2,69 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 2,66 - 2,59 (м, 2H), 2,36 - 2,29 (м, 2H), 2,09 - 1,98 (м, 2H), 1,91 - 1,81 (м, 4H), 1,77 - 1,64 (м, 1H), 1,55 - 1,43 (м, 2H), 1,38 - 1,29 (м, 1H), 0,57 - 0,52 (м, 2H), 0,42 - 0,38 (м, 2H).
316	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,40 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,49 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,16 (дд, J ₁ = 8,4 Гц, J ₂ = 6,8, 1H), 7,10 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,04 - 6,92 (м, 1H), 6,88 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 6,30 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 4,28 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 4,02 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 3,66 - 3,50 (м, 6H), 3,23 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 2,61 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 2,30 - 2,09 (м, 5H), 1,78 - 1,64 (м, 4H), 1,56 - 1,48 (м, 2H), 1,43 - 1,33 (м, 3H), 0,58 - 0,53 (м, 2H), 0,46 - 0,41 (м, 2H).
317	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,40 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,49 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,18 - 7,10 (м, 2H), 6,87 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 6,30 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 4,27 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 4,01 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 3,67 - 3,48 (м, 6H), 3,23 (т, J = 8,8 Гц, 2H), 2,62 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 2,44 - 2,42 (м, 2H), 2,22 - 2,19 (м, 3H), 1,78 - 1,72 (м, 2H), 1,70 - 1,65 (м, 2H), 1,51 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 1,42 - 1,34 (м, 3H), 0,58 - 0,52 (м, 2H), 0,45 - 0,41 (м, 2H).

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
318	(400 МГц, CDCl_3) δ 10,44 (с, 1H), 8,99 (ушир. с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,34 - 7,28 (м, 2H), 7,26 (с, 1H), 7,20 - 7,12 (м, 1H), 6,31 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,11 - 4,03 (м, 2H), 3,79 - 3,69 (м, 1H), 3,37 - 3,30 (м, 2H), 3,16 - 3,05 (м, 2H), 3,00 - 2,90 (м, 1H), 2,88 - 2,79 (м, 1H), 2,69 (т, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2,54 - 2,49 (м, 1H), 2,43 - 2,24 (м, 2H), 2,19 - 1,96 (м, 3H), 1,91 - 1,71 (м, 5H), 1,60 - 1,45 (м, 2H).
319	(400 МГц, CDCl_3) δ 10,81 (с, 1H), 8,86 - 8,83 (м, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,37 - 7,28 (м, 2H), 7,25 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,21 - 7,14 (м, 1H), 6,32 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,19 (дд, $J_1 = 11,2$ Гц, $J_2 = 3,6$ Гц, 1H), 4,08 - 3,99 (м, 1H), 3,64 - 3,55 (м, 1H), 3,39 - 3,32 (м, 2H), 3,29 - 3,17 (м, 2H), 3,03 (ушир. д, $J = 10,8$ Гц, 1H), 2,69 (ушир. т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,65 - 2,57 (м, 2H), 2,37 - 2,25 (м, 2H), 2,10 - 1,97 (м, 2H), 1,96 - 1,79 (м, 5H), 1,78 - 1,63 (м, 1H), 1,57 - 1,42 (м, 2H).
320	(400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 8,37 (ушир. с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,66 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,10 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,33 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 5,91 (ушир. с, 1H), 4,38 (ушир. с, 1H), 4,10 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,01 (т, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,90 - 3,86 (м, 2H), 3,64 - 3,58 (м, 4H), 3,24 (с, 2H), 2,67 - 2,55 (м, 4H), 2,40 - 2,28 (м, 4H), 2,27 - 2,19 (м, 2H), 1,74 (с, 4H), 1,60 - 1,39 (м, 4H).
321	(400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 8,40 (ушир. с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,66 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,11 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,34 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,89 (ушир. с, 1H), 4,39 (ушир. с, 1H), 4,08 - 3,97 (м, 4H), 3,94 - 3,85 (м, 3H), 3,65 - 3,62 (м, 2H), 3,24 (с, 2H), 2,63 (с, 2H), 2,59 - 2,53 (м, 2H), 2,43 - 2,29 (м, 4H), 2,24 - 2,15 (м, 2H), 1,81 - 1,66 (м, 4H), 1,62 - 1,37 (м, 4H).
322	(400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 8,39 (ушир. с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,66 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,10 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,36 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,92 (ушир. с, 1H), 4,41 (ушир. с, 1H), 4,10 - 4,01 (м, 3H), 3,98 - 3,89 (м, 4H), 3,57 (с, 2H), 3,24 (с, 2H), 2,63 (ушир. с, 3H), 2,44 - 2,30 (м, 5H), 2,25 (с, 2H), 1,80 - 1,66 (м, 4H), 1,57 - 1,38 (м, 4H).

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
323	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,38 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,66 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 7,10 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,36 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 5,93 (ушир. с, 1H), 4,43 (ушир. с, 1H), 4,15 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,06 - 3,97 (м, 3H), 3,93 - 3,86 (м, 3H), 3,58 (с, 2H), 3,24 (с, 2H), 2,63 (с, 2H), 2,43 - 2,32 (м, 6H), 2,26 (с, 2H), 1,79 - 1,66 (м, 4H), 1,57 - 1,37 (м, 4H).
324	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,57 (с, 1H), 8,12 (ушир. с, 1H), 8,06 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,43 (т, $J = 3,2$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,04 - 6,92 (м, 1H), 6,40 (дд, $J_1 = 3,2$ Гц, $J_2 = 1,6$ Гц, 1H), 6,29 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,75 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,23 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,61 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,48 - 2,41 (м, 5H), 2,26 - 2,11 (м, 4H), 2,04 - 1,95 (м, 2H), 1,77 - 1,60 (м, 4H), 1,55 - 1,47 (м, 2H), 1,39 - 1,32 (м, 2H).
325	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,53 (с, 1H), 8,14 - 8,03 (м, 2H), 7,80 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,43 - 7,37 (м, 2H), 7,09 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,96 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,38 (т, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,28 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,71 - 3,67 (м, 1H), 3,23 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,61 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,45 - 2,40 (м, 5H), 2,25 - 2,14 (м, 4H), 2,03 - 1,95 (м, 2H), 1,76 - 1,72 (м, 2H), 1,68 - 1,64 (м, 2H), 1,55 - 1,47 (м, 2H), 1,36 - 1,30 (м, 2H).
326	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,13 (ушир. с, 1H), 8,10 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J = 3,2$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,06 - 6,95 (м, 1H), 6,42 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 6,29 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,08 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,78 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,63 - 3,44 (м, 3H), 3,23 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,61 (т, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2,47 - 2,40 (м, 3H), 2,30 - 2,15 (м, 3H), 2,10 - 1,95 (м, 2H), 1,80 - 1,62 (м, 4H), 1,56 - 1,47 (м, 2H), 1,43 - 1,32 (м, 2H), 1,30 - 1,21 (м, 1H), 0,50 - 0,43 (м, 2H), 0,42 - 0,35 (м, 2H).

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
327	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,12 (ушир. с, 1H), 8,09 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J = 3,6$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,42 (д, $J = 3,2$ Гц, 1H), 6,29 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,08 (д, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,79 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,65 - 3,56 (м, 1H), 3,48 - 3,37 (м, 1H), 3,23 (т, $J = 4,8$ Гц, 2H), 2,61 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,48 - 2,38 (м, 4H), 2,30 - 2,13 (м, 4H), 2,10 - 2,03 (м, 1H), 1,78 - 1,71 (м, 2H), 1,70 - 1,62 (м, 2H), 1,54 - 1,45 (м, 2H), 1,38 - 1,32 (м, 2H), 1,26 - 1,22 (м, 1H), 0,50 - 0,42 (м, 2H), 0,41 - 0,36 (м, 2H).
340	(400 МГц, CDCl ₃) δ 10,74 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,61 - 7,56 (м, 2H), 7,50 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,47 - 7,40 (м, 2H), 7,35 - 7,27 (м, 3H), 7,27 - 7,19 (м, 2H), 6,29 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 3,93 (дд, $J_1 = 10,4$ Гц, $J_2 = 3,2$ Гц, 1H), 3,90 - 3,82 (м, 1H), 3,43 - 3,34 (м, 3H), 3,21 - 3,13 (м, 1H), 3,08 - 2,94 (м, 2H), 2,68 (т, $J = 6,2$ Гц, 2H), 2,63 - 2,53 (м, 1H), 2,45 (с, 1H), 2,26 - 2,25 (м, 2H), 2,06 - 1,94 (м, 2H), 1,89 - 1,76 (м, 5H), 1,74 - 1,62 (м, 1H), 1,52 - 1,36 (м, 2H).
341	(400 МГц, CDCl ₃) δ 10,48 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 7,57 - 7,52 (м, 2H), 7,44 - 7,36 (м, 3H), 7,33 - 7,27 (м, 2H), 7,26 - 7,21 (м, 3H), 6,28 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 3,85 (дд, $J_1 = 8,4$ Гц, $J_2 = 2,4$ Гц, 1H), 3,82 - 3,76 (м, 1H), 3,57 - 3,50 (м, 1H), 3,41 (т, $J = 5,4$ Гц, 2H), 3,11 (д, $J = 11,3$ Гц, 1H), 2,96 - 2,79 (м, 3H), 2,69 (т, $J = 6,1$ Гц, 2H), 2,44 (с, 1H), 2,39 - 2,21 (м, 2H), 2,11 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 2,01 - 1,83 (м, 4H), 1,81 - 1,62 (м, 2H), 1,61 - 1,50 (м, 1H), 1,48 - 1,36 (м, 2H).
342	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,25 (с, 1H), 7,66 - 7,60 (м, 4H), 7,49 - 7,42 (м, 2H), 7,39 - 7,32 (м, 3H), 7,09 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,90 - 6,70 (м, 1H), 6,28 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,77 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,63 - 3,39 (м, 4H), 3,24 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,88 - 2,73 (м, 2H), 2,64 - 2,57 (м, 3H), 2,47 - 2,42 (м, 4H), 1,83 - 1,77 (м, 2H), 1,76 - 1,72 (м, 2H), 1,67 - 1,60 (м, 2H), 1,56 - 1,41 (м, 2H).

Соединение №	Данные ¹ H ЯМР
343	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,16 (с, 1H), 7,66 - 7,57 (м, 4H), 7,48 - 7,42 (м, 2H), 7,38 - 7,31 (м, 3H), 7,08 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 6,28 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 3,72 (т, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 3,58 - 3,53 (м, 2H), 3,47 - 3,41 (м, 2H), 3,23 (т, <i>J</i> = 5,2 Гц, 2H), 2,60 (т, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 2,46 - 2,40 (м, 2H), 2,32 - 2,07 (м, 5H), 1,80 - 1,63 (м, 4H), 1,57 - 1,47 (м, 2H), 1,45 - 1,33 (м, 2H).
538	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 14,32 (с, 1H), 11,05 - 10,73 (м, 1H), 8,44 - 8,31 (м, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,62 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 7,18 - 7,06 (м, 2H), 6,96 (д, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 6,67 (дд, <i>J</i> ₁ = 7,6 Гц, <i>J</i> ₂ = 1,6 Гц, 1H), 4,83 - 4,62 (м, 2H), 4,06 - 3,96 (м, 1H), 3,57 - 3,48 (м, 2H), 3,47 - 3,41 (м, 5H), 3,37 - 3,32 (м, 2H), 3,18 (с, 3H), 3,08 - 2,97 (м, 2H), 2,90 - 2,70 (м, 7H), 2,20 - 2,07 (м, 2H), 2,05 - 1,75 (м, 5H), 1,45 - 1,30 (м, 1H), 1,25 - 1,14 (м, 6H).
560	(400 МГц, CDCl ₃) δ 10,51 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 7,24 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 7,14 - 7,11 (м, 1H), 7,10 - 7,05 (м, 2H), 6,29 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 3,95 - 3,88 (м, 1H), 3,76 (дд, <i>J</i> ₁ = 9,6 Гц, <i>J</i> ₂ = 2,8 Гц, 1H), 3,54 - 3,47 (м, 1H), 3,41 (т, <i>J</i> = 5,2 Гц, 2H), 3,14 - 2,98 (м, 4H), 2,96 - 2,88 (м, 3H), 2,86 - 2,78 (м, 1H), 2,70 (т, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 2,51 (ушир. с, 1H), 2,43 - 2,25 (м, 2H), 2,21 - 1,95 (м, 5H), 1,92 - 1,67 (м, 5H), 1,60 - 1,42 (м, 2H).
561	(400 МГц, CDCl ₃) δ 10,86 (ушир. с, 1H), 8,73 (ушир. с, 1H), 7,23 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,16 - 7,11 (м, 1H), 7,11 - 7,08 (м, 2H), 6,30 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 3,92 - 3,83 (м, 2H), 3,40 (т, <i>J</i> = 5,6 Гц, 2H), 3,37 - 3,28 (м, 1H), 3,27 - 2,96 (м, 5H), 2,92 (т, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 2,70 (т, <i>J</i> = 6,4 Гц, 2H), 2,63 - 2,50 (м, 2H), 2,29 (т, <i>J</i> = 5,2 Гц, 2H), 2,10 - 1,95 (м, 4H), 1,92 - 1,65 (м, 6H), 1,57 - 1,41 (м, 2H).
565	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,05 (ушир. с, 1H), 7,12 - 7,05 (м, 2H), 6,89 (ушир. с, 1H), 6,55 - 6,44 (м, 3H), 6,28 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 3,97 - 3,88 (м, 4H), 3,63 - 3,57 (м, 4H), 3,30 - 3,21 (м, 8H), 2,67 - 2,59 (м, 2H), 2,34 - 2,29 (м, 1H), 2,28 - 2,18 (м, 3H), 2,07 - 1,97 (м, 2H), 1,92 - 1,82 (м, 2H), 1,77 - 1,65 (м, 4H), 1,52 (д, <i>J</i> = 5,6 Гц, 2H), 1,41 - 1,32 (м, 2H).

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
566	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,06 (ушир. с, 1H), 7,12 - 7,05 (м, 2H), 6,92 (ушир. с, 1H), 6,56 - 6,45 (м, 3H), 6,28 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,96 - 3,88 (м, 4H), 3,64 - 3,59 (м, 4H), 3,39 - 3,34 (м, 4H), 3,27 - 3,21 (м, 4H), 2,61 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,34 - 2,11 (м, 4H), 2,08 - 1,96 (м, 2H), 1,93 - 1,81 (м, 2H), 1,75 - 1,64 (м, 4H), 1,56 - 1,48 (м, 2H), 1,42 - 1,34 (м, 2H).
594	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,10 (с, 1H), 7,16 - 7,08 (м, 2H), 6,88 (с, 1H), 6,80 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 6,68 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,29 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,73 (т, $J = 4,8$ Гц, 2H), 3,62 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,44 (т, $J = 6,4$ Гц, 3H), 3,24 (т, $J = 5,2$ Гц, 3H), 3,00 (т, $J = 4,4$ Гц, 2H), 2,89 (с, 2H), 2,61 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,44 (с, 1H), 2,33 - 2,05 (м, 6H), 1,76 - 1,66 (м, 4H), 1,54 - 1,52 (м, 2H), 1,41 - 1,38 (м, 2H), 1,22 (с, 6H).
595	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,08 (с, 1H), 7,16 - 7,09 (м, 2H), 7,00 (ушир. с, 1H), 6,80 - 6,78 (м, 2H), 6,68 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,29 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,73 (т, $J = 4,8$ Гц, 2H), 3,62 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,53 - 3,46 (м, 2H), 3,41 - 3,34 (м, 2H), 3,25 - 3,23 (м, 2H), 3,00 (т, $J = 4,8$ Гц, 2H), 2,89 (с, 2H), 2,61 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,44 - 2,40 (м, 1H), 2,28 - 2,07 (м, 6H), 1,78 - 1,66 (м, 4H), 1,53 - 1,51 (м, 2H), 1,41 - 1,37 (м, 2H), 1,22 (с, 6H).
596	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,09 (с, 1H), 7,20 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,00 - 6,94 (м, 4H), 6,29 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,69 - 3,62 (м, 4H), 3,46 - 3,41 (м, 3H), 3,38 (с, 2H), 3,24 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,03 - 2,96 (м, 2H), 2,61 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,46 - 2,44 (м, 2H), 2,26 - 2,01 (м, 5H), 1,78 - 1,66 (м, 4H), 1,53 - 1,52 (м, 2H), 1,41 - 1,37 (м, 2H), 0,93 (с, 6H).
597	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,09 (с, 1H), 7,21 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,00 - 6,96 (м, 3H), 6,29 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,69 - 3,64 (м, 5H), 3,41 - 3,39 (м, 2H), 3,38 (с, 2H), 3,24 (т, $J = 4,4$ Гц, 2H), 3,02 - 2,99 (м, 2H), 2,61 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,45 - 2,41 (м, 2H), 2,26 - 2,08 (м, 5H), 1,76 - 1,67 (м, 4H), 1,51 - 1,49 (м, 2H), 1,36 - 1,35 (м, 2H), 0,93 (с, 6H).

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
598	(400 МГц, CDCl_3) δ 10,43 (ушир. с, 1H), 8,80 (ушир. с, 1H), 7,23 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,15 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,82 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,75 (дд, $J_1 = 8,0$ Гц, $J_2 = 2,0$ Гц, 1H), 6,29 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,02 - 4,00 (м, 1H), 3,59 - 3,49 (м, 2H), 3,40 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,08 - 3,06 (м, 4H), 2,90 - 2,89 (м, 1H), 2,80 - 2,75 (м, 3H), 2,69 (т, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2,54 (с, 1H), 2,37 - 2,22 (м, 2H), 2,15 - 1,98 (м, 3H), 1,88 - 1,67 (м, 7H), 1,52 - 1,45 (м, 2H), 1,33 (т, $J = 6,4$ Гц, 2H), 1,00 (с, 6H).
599	(400 МГц, CDCl_3) δ 10,74 (ушир. с, 1H), 8,70 (ушир. с, 1H), 7,22 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,15 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,85 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,75 (дд, $J_1 = 8,0$ Гц, $J_2 = 2,0$ Гц, 1H), 6,29 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,96 - 3,94 (м, 1H), 3,71 (дд, $J_1 = 10,8$ Гц, $J_2 = 3,6$ Гц, 1H), 3,41 - 3,38 (м, 3H), 3,09 - 3,06 (м, 5H), 2,81 (с, 2H), 2,70 - 2,67 (м, 4H), 2,28 - 2,27 (м, 2H), 2,02 (т, $J = 13,2$ Гц, 2H), 1,87 - 1,85 (м, 5H), 1,69 - 1,68 (м, 3H), 1,50 - 1,45 (м, 2H), 1,33 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 0,99 (с, 6H).
600	(400 МГц, CDCl_3) δ 10,42 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 7,23 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,17 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,85 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,29 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,05 - 3,96 (м, 1H), 3,64 - 3,59 (м, 1H), 3,56 - 3,47 (м, 1H), 3,40 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,18 - 3,14 (м, 4H), 3,12 - 3,01 (м, 2H), 2,93 - 2,85 (м, 1H), 2,83 - 2,75 (м, 1H), 2,70 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,54 (с, 1H), 2,36 - 2,21 (м, 2H), 2,16 - 1,96 (м, 3H), 1,91 - 1,74 (м, 5H), 1,54 - 1,46 (м, 6H), 0,97 (с, 6H).
601	(400 МГц, CDCl_3) δ 10,74 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 7,23 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,17 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,88 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,30 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,98 - 3,88 (м, 1H), 3,72 (дд, $J_1 = 10,8$ Гц, $J_2 = 3,2$, 1H), 3,47 - 3,37 (м, 3H), 3,20 - 3,11 (м, 6H), 3,03 - 2,96 (м, 1H), 2,69 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,65 - 2,53 (м, 2H), 2,29 - 2,27 (м, 2H), 2,03 (д, $J = 12,0$ Гц, 2H), 1,91 - 1,80 (м, 5H), 1,68 (д, $J = 12,4$ Гц, 1H), 1,53 - 1,46 (м, 6H), 0,97 (с, 6H).

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
602	(400 МГц, CDCl_3) δ 10,47 (ушир. с, 1H), 8,83 - 8,81 (м, 1H), 7,24 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,19 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,93 - 6,88 (м, 2H), 6,76 (дд, $J_1 = 8,0$ Гц, $J_2 = 2,0$ Гц, 1H), 6,29 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,03 - 3,97 (м, 1H), 3,85 - 3,71 (м, 2H), 3,65 - 3,36 (м, 6H), 3,16 - 3,00 (м, 2H), 2,93 - 2,74 (м, 2H), 2,70 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,54 (ушир. с, 1H), 2,47 - 2,38 (м, 2H), 2,35 - 2,20 (м, 2H), 2,17 - 1,96 (м, 3H), 1,91 - 1,84 (м, 2H), 1,83 - 1,66 (м, 3H), 1,60 - 1,41 (м, 2H), 1,25 (д, $J = 6,0$ Гц, 6H).
603	(400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,30 (ушир. с, 1H), 8,04 (ушир. с, 1H), 7,15 - 7,07 (м, 2H), 6,78 - 6,76 (м, 2H), 6,67 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,28 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,07 - 4,00 (м, 3H), 3,58 (т, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,51 - 3,43 (м, 2H), 3,41 - 3,32 (м, 2H), 3,23 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,13 (дд, $J_1 = 11,6$ Гц, $J_2 = 3,2$ Гц, 2H), 2,79 (дд, $J_1 = 11,6$ Гц, $J_2 = 6,0$ Гц, 2H), 2,61 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,44 - 2,40 (м, 1H), 2,30 - 2,16 (м, 3H), 2,13 - 2,02 (м, 1H), 1,82 - 1,60 (м, 4H), 1,58 - 1,45 (м, 2H), 1,42 - 1,31 (м, 2H), 1,25 - 1,17 (м, 6H).
604	(400 МГц, CDCl_3) δ 10,80 (ушир. с, 1H), 8,73 - 8,70 (м, 1H), 7,26 - 7,17 (м, 2H), 6,96 - 6,91 (м, 2H), 6,76 (дд, $J_1 = 8,0$ Гц, $J_2 = 2,0$ Гц, 1H), 6,30 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,97 - 3,88 (м, 1H), 3,84 - 3,70 (м, 3H), 3,53 - 3,36 (м, 5H), 3,26 - 3,11 (м, 2H), 3,00 (ушир. д, $J = 10,8$ Гц, 1H), 2,70 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,65 - 2,51 (м, 2H), 2,44 - 2,38 (м, 2H), 2,34 - 2,21 (м, 2H), 2,10 - 1,95 (м, 2H), 1,92 - 1,76 (м, 5H), 1,75 - 1,61 (м, 1H), 1,54 - 1,39 (м, 2H), 1,25 (д, $J = 6,0$ Гц, 6H).
605	(400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,15 - 8,11 (м, 1H), 7,16 - 7,08 (м, 2H), 6,99 - 6,85 (м, 1H), 6,80 - 6,75 (м, 2H), 6,67 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,29 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,05 - 3,99 (м, 2H), 3,63 (т, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,52 - 3,46 (м, 3H), 3,42 - 3,37 (м, 2H), 3,26 - 3,22 (м, 2H), 3,14 (дд, $J_1 = 11,6$ Гц, $J_2 = 2,8$ Гц, 2H), 2,80 (дд, $J_1 = 12,0$ Гц, $J_2 = 6,4$ Гц, 2H), 2,61 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,46 - 2,40 (м, 2H), 2,36 - 2,30 (м, 3H), 1,78 - 1,69 (м, 4H), 1,59 - 1,49 (м, 2H), 1,44 - 1,34 (м, 2H), 1,19 (д, $J = 6,4$ Гц, 6H).

Соединение №	Данные ¹ H ЯМР
619	(400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,44 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,56 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,10 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 7,01 - 6,95 (м, 1H), 6,29 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 5,25 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 4,31 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 3,79 - 3,72 (м, 2H), 3,59 - 3,55 (м, 2H), 3,26 - 3,23 (м, 3H), 2,85 - 2,74 (м, 2H), 2,62 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 2,43 - 2,40 (м, 2H), 2,34 - 2,23 (м, 6H), 1,77 - 1,64 (м, 4H), 1,52 - 1,46 (м, 2H), 1,40 - 1,33 (м, 2H), 1,25 - 1,16 (м, 2H)
620	(400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,75 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,44 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,19 (ушир. с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,70 (ушир. д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,50 (ушир. т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,45 - 7,39 (м, 1H), 7,13 (ушир. д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,29 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 3,83 (ушир. т, J = 7,2 Гц, 1H), 3,69 - 3,56 (м, 2H), 3,24 (ушир. с, 2H), 2,61 (ушир. т, J = 6,0 Гц, 2H), 2,47 - 2,36 (м, 4H), 2,29 - 2,09 (м, 5H), 1,78 - 1,63 (м, 4H), 1,49 - 1,31 (м, 4H)
621	(400 МГц, CDCl ₃) δ 10,74 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 7,71 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,56 - 7,50 (м, 1H), 7,44 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 7,40 (с, 1H), 7,38 - 7,31 (м, 2H), 7,24 - 7,16 (м, 2H), 6,28 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 3,98 - 3,89 (м, 1H), 3,86 - 3,80 (м, 1H), 3,54 - 3,45 (м, 1H), 3,41 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,18 - 3,08 (м, 2H), 2,95 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 2,69 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 2,63 - 2,52 (м, 2H), 2,33 - 2,21 (м, 2H), 2,06 - 1,97 (м, 2H), 1,92 - 1,83 (м, 4H), 1,81 (с, 1H), 1,71 - 1,58 (м, 1H), 1,52 - 1,40 (м, 2H)
622	(400 МГц, ДМСО-d6). δ 8,18 (с, 1H), 7,51 - 7,33 (м, 7H), 7,15 (т, J = 9,2 Гц, 2H), 6,30 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 3,91 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 3,57 - 3,44 (м, 3H), 3,24 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,67 - 2,60 (м, 3H), 2,49 - 2,43 (м, 2H), 2,29 - 2,17 (м, 5H), 1,77 - 1,63 (м, 4H), 1,53 - 1,39 (м, 4H).
623	(400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,44 (с, 1H), 8,07 (ушир. с, 1H), 7,56 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,10 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 6,98 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 6,29 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 5,31 - 5,19 (м, 1H), 4,31 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 3,77 - 3,72 (м, 2H), 3,60 - 3,54 (м, 3H), 3,24 (ушир. с, 2H), 2,85 - 2,74 (м, 2H), 2,62 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 2,45 - 2,41 (м, 2H), 2,33 - 2,25 (м, 4H), 2,23 - 2,09 (м, 2H), 1,78 - 1,63 (м, 4H), 1,50 (ушир. д, J = 6,0 Гц, 2H), 1,36 (ушир. с, 2H), 1,23 (ушир. с, 2H)

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
624	(400 МГц, CDCl_3) δ 10,51 (br s 1H), 8,96 (ушир. с, 1H), 7,92 (ушир. с, 1H), 7,49 (ушир. д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,24 (ушир. д, J = 7,2 Гц, 2H), 7,01 (ушир. т, J = 8,0 Гц, 1H), 6,31 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 5,16 - 5,03 (м, 1H), 4,66 (ушир. с, 1H), 4,44 (дд, J1 = 8,0 Гц, J2 = 2,8 Гц, 1H), 4,00 - 3,88 (м, 2H), 3,40 - 3,36 (м, 2H), 3,11 (д, J = 11,6 Гц, 1H), 2,96 - 2,89 (м, 2H), 2,70 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 2,49 - 2,41 (м, 3H), 2,35 - 2,30 (м, 1H), 2,23 - 2,16 (м, 1H), 2,07 - 1,99 (м, 2H), 1,88 - 1,76 (м, 4H), 1,57 - 1,46 (м, 2H), 1,31 - 1,23 (м, 4H), 0,93 - 0,81 (м, 2H)
625	(400 МГц, CDCl_3) δ = 10,55 - 10,37 (м, 1H), 8,89 - 8,73 (м, 1H), 7,74 - 7,68 (м, 1H), 7,55 - 7,49 (м, 1H), 7,45 - 7,40 (м, 2H), 7,36 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,34 - 7,30 (м, 1H), 7,23 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,20 - 7,16 (м, 1H), 6,28 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 4,02 - 3,95 (м, 1H), 3,77 - 3,71 (м, 1H), 3,62 - 3,56 (м, 1H), 3,42 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,09 - 2,87 (м, 4H), 2,87 - 2,73 (м, 2H), 2,70 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 2,53 (с, 1H), 2,32 - 2,20 (м, 2H), 2,10 - 2,02 (м, 2H), 1,89 - 1,84 (м, 2H), 1,79 (с, 2H), 1,59 - 1,44 (м, 2H)
626	(400 МГц, DMSO-d_6). δ 8,16 (с, 1H), 7,50 - 7,40 (м, 7H), 7,34 - 7,12 (м, 2H), 6,30 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 3,92 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 3,61 - 3,47 (м, 3H), 3,24 (т, J = 4,8 Гц, 2H), 2,67 - 2,60 (м, 3H), 2,49 - 2,45 (м, 2H), 2,43 - 2,18 (м, 5H), 1,77 - 1,69 (м, 4H), 1,51 - 1,39 (м, 4H).
627	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,75 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,19 (ушир. с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,69 (ушир. д, J = 7,2 Гц, 2H), 7,50 (ушир. т, J = 7,2 Гц, 2H), 7,45 - 7,39 (м, 1H), 7,13 (ушир. д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,29 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 3,81 (ушир. т, J = 7,2 Гц, 1H), 3,68 - 3,55 (м, 2H), 3,25 - 3,22 (м, 2H), 2,61 (ушир. т, J = 6,0 Гц, 4H), 2,47 - 2,44 (м, 2H), 2,31 - 2,05 (м, 5H), 1,78 - 1,63 (м, 4H), 1,54 - 1,32 (м, 4H)

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
628	(400 МГц, CDCl_3). δ 10,83 - 10,44 (м, 1H), 9,01 - 8,84 (м, 1H), 8,62 (т, J = 5,2 Гц, 1H), 7,70 - 7,55 (м, 3H), 7,50 - 7,38 (м, 3H), 7,35 (дд, J1 = 4,8 Гц, J2 = 1,6 Гц, 1H), 7,23 (дд, J1 = 7,2 Гц, J2 = 3,2 Гц, 1H), 6,28 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 4,14 - 3,90 (м, 2H), 3,80 - 3,71 (м, 1H), 3,40 (ушир. т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,20 - 3,08 (м, 2H), 3,00 - 2,92 (м, 1H), 2,79 - 2,74 (м, 1H), 2,69 (ушир. т, J = 6,0 Гц, 2H), 2,64 - 2,55 (м, 2H), 2,37 - 2,24 (м, 2H), 2,08 - 1,96 (м, 2H), 1,90 - 1,79 (м, 4H), 1,76 - 1,67 (м, 1H), 1,61 - 1,42 (м, 2H)
629	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,18 (с, 1H), 7,62 - 7,38 (м, 6H), 7,31 - 7,18 (м, 1H), 7,12 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 6,28 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 3,82 (ушир. т, J = 7,6 Гц, 1H), 3,60 - 3,55 (м, 2H), 3,24 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 2,61 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 2,45 (т, J = 7,6 Гц, 3H), 2,38 - 2,09 (м, 6H), 1,81 - 1,62 (м, 4H), 1,58 - 1,46 (м, 2H), 1,45 - 1,33 (м, 2H).
630	(400 МГц, CDCl_3) δ 10,82 (с, 1H), 8,78 - 8,67 (м, 1H), 7,67 - 7,56 (м, 3H), 7,46 - 7,35 (м, 5H), 7,34 - 7,28 (м, 1H), 7,24 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,31 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 3,98 - 3,89 (м, 1H), 3,85 (дд, J1 = 10,4 Гц, J2 = 3,6 Гц, 1H), 3,60 - 3,49 (м, 1H), 3,41 (ушир. т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,22 - 3,10 (м, 2H), 2,93 - 2,82 (м, 1H), 2,74 - 2,54 (м, 4H), 2,35 - 2,20 (м, 2H), 2,07 - 1,97 (м, 1H), 1,96 - 1,83 (м, 5H), 1,78 - 1,66 (м, 1H), 1,39 (т, J = 11,2 Гц, 1H), 1,12 - 1,01 (м, 1H), 0,77 (д, J = 6,4 Гц, 3H)
631	(400 МГц, CDCl_3). δ 7,61 - 7,57 (м, 3H), 7,43 - 7,28 (м, 6H), 7,22 - 7,10 (м, 1H), 6,21 (с, 1H), 3,85 - 3,72 (м, 2H), 3,68 - 3,59 (м, 1H), 3,41 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,31 - 3,11 (м, 1H), 2,74 - 2,59 (м, 6H), 2,34 - 2,17 (м, 1H), 1,95 - 1,85 (м, 7H), 1,76 - 1,69 (м, 1H), 1,33 - 1,26 (м, 2H), 0,93 (д, J = 7,6 Гц, 3H).

Соединение №	Данные ¹ H ЯМР
632	(400 МГц, CDCl ₃) δ 10,57 (ушир. с, 1H), 8,94 - 8,85 (м, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,81 - 7,75 (м, 3H), 7,53 (дд, J1 = 8,4 Гц, J2 = 1,2 Гц, 1H), 7,44 - 7,36 (м, 2H), 7,25 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,31 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 4,09 - 3,98 (м, 1H), 3,84 (дд, J1 = 9,6 Гц, J2 = 2,8 Гц, 1H), 3,75 - 3,64 (м, 1H), 3,39 (ушир. т, J = 4,8 Гц, 2H), 3,15 (ушир. д, J = 11,6 Гц, 1H), 3,09 - 2,95 (м, 1H), 2,91 - 2,80 (м, 2H), 2,70 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 2,57 - 2,49 (м, 1H), 2,41 - 2,25 (м, 2H), 2,15 - 1,98 (м, 3H), 1,96 - 1,83 (м, 3H), 1,82 - 1,71 (м, 1H), 1,40 (т, J = 11,2 Гц, 1H), 1,15 - 1,05 (м, 1H), 0,84 (д, J = 6,4 Гц, 3H)
633	(400 МГц, CDCl ₃). δ 7,82 (с, 1H), 7,78 - 7,75 (м, 3H), 7,52 - 7,49 (м, 1H), 7,44 - 7,38 (м, 2H), 7,01 - 6,96 (м, 1H), 5,95 (с, 1H), 3,85 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 3,67 - 3,62 (м, 1H), 3,95 (т, J = 5,6 Гц, 3H), 2,91 - 2,84 (м, 1H), 2,67 - 2,40 (м, 6H), 2,19 - 2,13 (м, 1H), 2,01 - 1,76 (м, 8H), 1,38 - 1,26 (м, 1H), 0,91 (д, J = 5,6 Гц, 3H).
634	(400 МГц, CDCl ₃) δ 7,84 (с, 1H), 7,82 - 7,78 (м, 3H), 7,56 (дд, J1 = 8,4 Гц, J2 = 1,6 Гц, 1H), 7,45 - 7,40 (м, 2H), 7,23 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,28 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,01 - 3,92 (м, 1H), 3,91 - 3,85 (м, 1H), 3,59 - 3,51 (м, 2H), 3,43 - 3,38 (м, 2H), 2,90 - 2,83 (м, 1H), 2,80 - 2,75 (м, 1H), 2,70 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 2,67 - 2,60 (м, 1H), 2,57 - 2,45 (м, 1H), 2,37 - 2,28 (м, 1H), 2,18 - 2,11 (м, 1H), 2,02 - 1,96 (м, 1H), 1,94 (с, 1H), 1,92 - 1,89 (м, 1H), 1,88 - 1,83 (м, 3H), 1,78 - 1,70 (м, 1H), 1,39 - 1,32 (м, 1H), 1,27 (с, 1H), 0,99 - 0,93 (м, 3H).
635	(400 МГц, CDCl ₃). δ 10,50 (ушир. с, 1H), 8,89 (ушир. с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,79 - 7,77 (м, 3H), 7,52 (дд, J1 = 8,8 Гц, J2 = 1,6 Гц, 1H), 7,46 - 7,34 (м, 2H), 7,27 - 7,22 (м, 1H), 6,31 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,06 - 4,00 (м, 1H), 3,91 - 3,79 (м, 1H), 3,76 - 3,62 (м, 1H), 3,39 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,14 (ушир. д, J = 11,6 Гц, 1H), 3,09 - 2,98 (м, 1H), 2,92 - 2,79 (м, 2H), 2,70 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 2,57 - 2,46 (м, 1H), 2,41 - 2,24 (м, 2H), 2,13 - 1,98 (м, 3H), 1,95 - 1,84 (м, 3H), 1,82 - 1,70 (м, 1H), 1,40 (т, J = 10,8 Гц, 1H), 1,14 - 1,06 (м, 1H), 0,84 (д, J = 6,4 Гц, 3H)

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
636	(400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,17 (с, 1H), 7,58 - 7,40 (м, 6H), 7,26 - 7,19 (м, 1H), 7,12 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 6,28 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 3,82 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 3,63 - 3,51 (м, 2H), 3,24 (т, J = 5,1 Гц, 2H), 2,61 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 2,47 - 2,38 (м, 3H), 2,36 - 2,12 (м, 6H), 1,76 - 1,66 (м, 4H), 1,48 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 1,36 (с, 2H)
637	(400 МГц, CDCl ₃) δ 7,60 (д, J = 8,8 Гц, 3H), 7,47 - 7,38 (м, 5H), 7,35 - 7,31 (м, 1H), 7,22 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,28 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 3,96 - 3,88 (м, 1H), 3,82 - 3,75 (м, 1H), 3,53 - 3,47 (м, 1H), 3,45 - 3,39 (м, 2H), 2,92 - 2,80 (м, 3H), 2,72 - 2,66 (м, 3H), 2,44 - 2,33 (м, 1H), 2,21 - 2,07 (м, 2H), 1,96 - 1,79 (м, 6H), 1,42 - 1,23 (м, 3H), 0,96 (д, J = 5,6 Гц, 3H).
638	(400 МГц, CDCl ₃). δ 10,82 (ушир. с, 1H), 8,75 - 8,72 (м, 1H), 7,65 - 7,60 (м, 3H), 7,48 - 7,35 (м, 5H), 7,34 - 7,28 (м, 1H), 7,24 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,31 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,03 - 3,81 (м, 2H), 3,60 - 3,48 (м, 1H), 3,41 (т, J = 4,4 Гц, 2H), 3,23 - 3,10 (м, 2H), 2,95 - 2,84 (м, 1H), 2,75 - 2,53 (м, 4H), 2,36 - 2,20 (м, 2H), 2,07 - 1,97 (м, 1H), 1,96 - 1,82 (м, 5H), 1,80 - 1,64 (м, 1H), 1,39 (т, J = 10,8 Гц, 1H), 1,11 - 1,03 (м, 1H), 0,77 (д, J = 6,8 Гц, 3H).
639	(400 МГц, CDCl ₃). δ 10,83 (ушир. с, 1H), 8,77 (т, J = 4,8 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,84 - 7,75 (м, 3H), 7,57 (дд, J ₁ = 8,4 Гц, J ₂ = 2,0 Гц, 1H), 7,46 - 7,37 (м, 2H), 7,25 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,32 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 4,01 - 3,89 (м, 2H), 3,67 - 3,57 (м, 1H), 3,40 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,24 - 3,12 (м, 2H), 2,96 - 2,88 (м, 1H), 2,72 - 2,63 (м, 3H), 2,58 (ушир. д, J = 2,0 Гц, 1H), 2,38 - 2,23 (м, 2H), 2,00 - 1,84 (м, 6H), 1,74 - 1,62 (м, 1H), 1,39 (т, J = 11,2 Гц, 1H), 1,14 - 1,00 (м, 1H), 0,71 (д, J = 6,8 Гц, 3H)

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
640	(400 МГц, CDCl_3). δ 10,56 (ушир. с, 1H), 8,87 (ушир. д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,63 - 7,56 (м, 3H), 7,45 - 7,35 (м, 5H), 7,33 - 7,28 (м, 1H), 7,24 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,30 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,04 - 3,94 (м, 1H), 3,74 (дд, J1 = 9,6 Гц, J2 = 2,4 Гц, 1H), 3,67 - 3,57 (м, 1H), 3,41 (ушир. т, J = 4,8 Гц, 2H), 3,12 (ушир. д, J = 12,0 Гц, 1H), 3,07 - 2,95 (м, 1H), 2,89 - 2,78 (м, 2H), 2,70 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 2,54 (ушир. д, J = 1,6 Гц, 1H), 2,37 - 2,24 (м, 2H), 2,12 - 1,98 (м, 3H), 1,95 - 1,83 (м, 3H), 1,79 - 1,69 (м, 1H), 1,39 (т, J = 10,8 Гц, 1H), 1,18 - 1,03 (м, 1H), 0,83 (д, J = 6,4 Гц, 3H)
641	(400 МГц, CDCl_3) δ 7,83 (с, 1H), 7,80 - 7,74 (м, 3H), 7,50 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,44 - 7,38 (м, 2H), 7,11 - 6,98 (м, 1H), 6,19 - 5,98 (м, 1H), 3,90 - 3,82 (м, 2H), 3,70 - 3,61 (м, 1H), 3,41 - 3,35 (м, 2H), 2,85 - 2,73 (м, 1H), 2,67 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 2,63 - 2,48 (м, 3H), 2,47 - 2,35 (м, 1H), 2,17 - 2,06 (м, 1H), 1,98 - 1,91 (м, 2H), 1,90 - 1,83 (м, 4H), 1,81 - 1,74 (м, 1H), 1,39 - 1,24 (м, 3H), 0,93 - 0,90 (м, 3H).
642	(400 МГц, CDCl_3) δ 7,62 - 7,57 (м, 3H), 7,45 - 7,42 (м, 1H), 7,41 - 7,37 (м, 2H), 7,37 - 7,34 (м, 2H), 7,33 - 7,28 (м, 1H), 7,19 - 7,11 (м, 1H), 6,24 - 6,17 (м, 1H), 3,85 - 3,73 (м, 2H), 3,69 - 3,57 (м, 1H), 3,41 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,69 (т, J = 6,0 Гц, 3H), 2,64 - 2,56 (м, 2H), 2,39 - 2,23 (м, 1H), 2,02 - 1,83 (м, 6H), 1,80 - 1,57 (м, 2H), 1,35 - 1,22 (м, 4H), 0,93 (д, J = 6,0 Гц, 3H).
643	(400 МГц, CDCl_3). δ 8,79 - 8,74 (м, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,80 - 7,77 (м, 3H), 7,56 - 7,52 (м, 1H), 7,48 - 7,34 (м, 2H), 6,33 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 3,98 - 3,95 (м, 2H), 3,72 - 3,53 (м, 1H), 3,41 (ушир. т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,23 - 3,13 (м, 1H), 3,11 - 3,00 (м, 1H), 2,95 - 2,86 (м, 1H), 2,75 - 2,57 (м, 4H), 2,44 - 2,26 (м, 2H), 2,05 - 1,84 (м, 6H), 1,78 - 1,66 (м, 1H), 1,52 - 1,38 (м, 1H), 1,15 - 1,03 (м, 1H), 0,73 (д, J = 3,6 Гц, 3H).

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
644	(400 МГц, CDCl_3). δ 10,56 (ушир. с, 1H), 8,88 - 8,86 (м, 1H), 7,66 - 7,55 (м, 3H), 7,46 - 7,35 (м, 5H), 7,25 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,26 - 7,22 (м, 1H), 6,30 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,02 - 3,96 (м, 1H), 3,74 (дд, $J_1 = 9,6$ Гц, $J_2 = 2,8$ Гц, 1H), 3,68 - 3,57 (м, 1H), 3,41 (ушир. т, $J = 4,4$ Гц, 2H), 3,18 - 3,08 (м, 1H), 3,06 - 2,96 (м, 1H), 2,91 - 2,78 (м, 2H), 2,70 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,57 - 2,51 (м, 1H), 2,38 - 2,21 (м, 2H), 2,13 - 1,98 (м, 3H), 1,95 - 1,82 (м, 3H), 1,80 - 1,68 (м, 1H), 1,39 (т, $J = 10,8$ Гц, 1H), 1,18 - 1,04 (м, 1H), 0,83 (д, $J = 6,8$ Гц, 3H).
645	(400 МГц, CDCl_3). δ 7,83 - 7,75 (м, 5H), 7,55 (дд, $J_1 = 8,8$ Гц, $J_2 = 1,6$ Гц, 1H), 7,45 - 7,38 (м, 2H), 7,20 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,27 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,98 - 3,86 (м, 3H), 3,60 - 3,50 (м, 2H), 3,41 - 3,38 (м, 2H), 2,88 - 2,76 (м, 3H), 2,69 (т, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2,65 - 2,55 (м, 1H), 2,36 - 2,33 (м, 1H), 2,12 (с, 1H), 2,04 - 1,99 (м, 1H), 1,92 - 1,76 (м, 6H), 1,38 - 1,26 (м, 1H), 0,95 (д, $J = 5,6$ Гц, 3H).
646	(400 МГц, CDCl_3). δ 7,77 - 7,72 (м, 1H), 7,61 - 7,59 (м, 3H), 7,47 - 7,36 (м, 5H), 7,33 - 7,30 (м, 1H), 7,21 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,27 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,90 - 3,89 (м, 1H), 3,79 - 3,76 (м, 1H), 3,54 - 3,48 (м, 2H), 3,42 - 3,40 (м, 2H), 2,83 - 2,78 (м, 3H), 2,69 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,64 - 2,53 (м, 2H), 2,36 - 2,34 (м, 1H), 2,11 - 2,02 (м, 2H), 1,92 - 1,77 (м, 6H), 1,35 - 1,32 (м, 1H), 0,94 (д, $J = 5,2$ Гц, 3H).

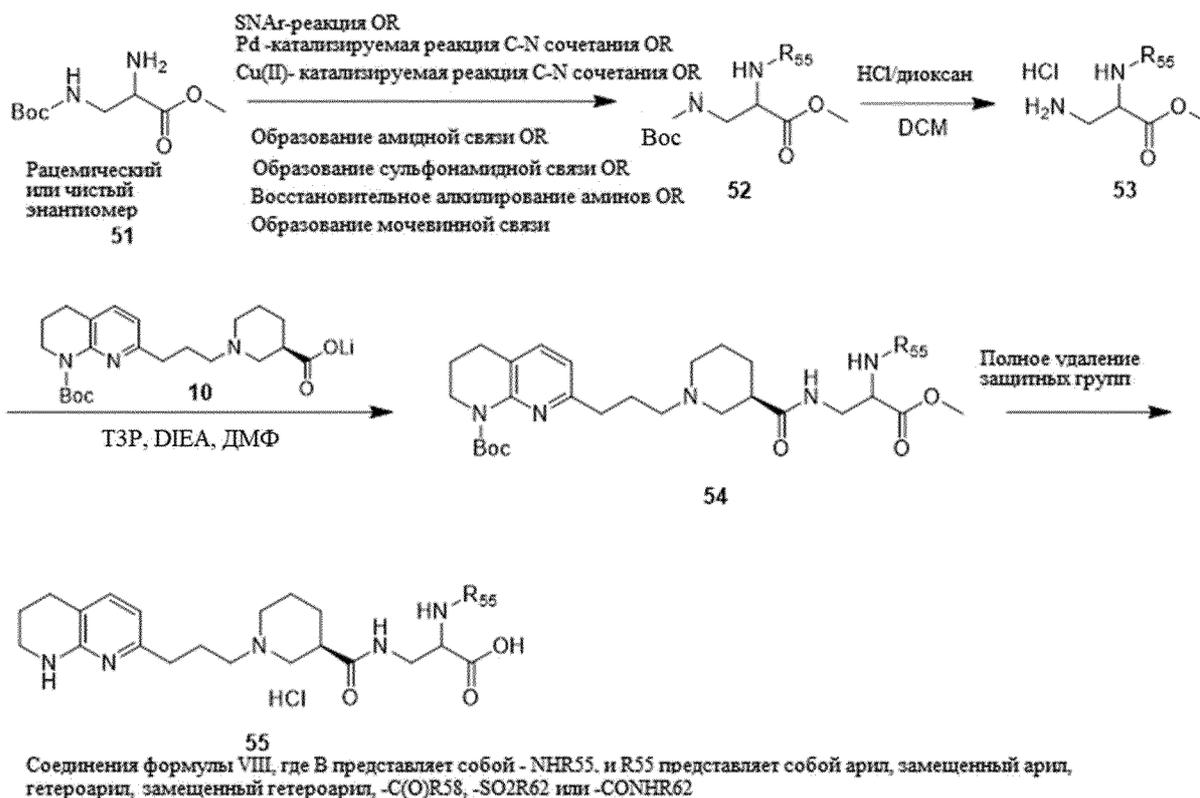


Схема 12

Фиг. 6

[0501] На фиг. 6, схеме 12 выше проиллюстрирован общий синтез соединений формулы VIII.

Общий способ получения соединения 52

SNAr (Нуклеофильное ароматическое замещение)

[0502] К раствору соединения 51 (1,00 экв.) в пропан-2-оле добавляли DIEA (2,00 экв.), а также арилгалогенид или гетероарилгалогенид (1,20 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 4 часов. После завершения взаимодействия реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной ТСХ или посредством флэш-хроматографии на силикагеле с получением соединения 52.

Pd-катализируемое сочетание C-N

[0503] К раствору соединения 51 в диоксане и толуоле добавляли K₃PO₄ (3,00 экв.), ТТВР (0,200 экв.), реакцию смесь дегазировали и продували N₂ (3×), затем добавляли Pd₂(dba)₃ или другой катализатор на основе Pd (0,100 экв.). Смесь перемешивали при 110°C в течение 12 часов в атмосфере H₂, разбавляли H₂O и экстрагировали EtOAc.

Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором 10,0 мл, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной ТСХ или посредством флэш-хроматографии на силикагеле или посредством препаративной ВЭЖХ с получением соединения **52**.

Cu(II)-катализируемое сочетание C-N

[0504] К раствору соединения **51** (1,00 экв.) и соединения арил/гетероарилбороновая кислота/сложный эфир (1,20 экв.) в DCM добавляли TEA (2,00 экв.), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ или другой катализатор на основе Cu (0,100 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов, концентрировали, разбавляли водой и экстрагировали DCM. Затем объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с получением соединения **52**.

Образование амидной связи

[0505] К раствору соединения **51** (1,10 экв.) в ДМФ добавляли DIEA (4,00 экв.), NATU (1,50 экв.) и смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Затем добавляли карбоновую кислоту (1,00 экв.), перемешивали до завершения взаимодействия, разбавляли H_2O , экстрагировали DCM и объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaHCO_3 и насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ТСХ или посредством флэш-хроматографии на силикагеле или посредством препаративной ВЭЖХ с получением соединения **52**.

Образование сульфонамидной связи

[0506] К раствору соединения **51** (1,00 экв.) в ДМФ добавляли сульфонилогалогенид (0,90 экв.) и TEA (2,00 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов, разбавляли H_2O (20,0 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ТСХ или посредством флэш-хроматографии на силикагеле с получением соединения **52**.

Восстановительное алкилирование аминов

[0507] Смесь соединения **51** (1,00 экв.), альдегид (1,70 ммоль), NaOAc (1,50 экв.) и AcOH (0,500 экв.) в MeOH перемешивали при 25°C в течение 1 ч, затем добавляли NaBH₃CN (2,00 экв.) и перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали посредством препаративной ТСХ или посредством флэш-хроматографии на силикагеле с получением соединения **52**.

Общий способ получения соединения **53**

[0508] К раствору соединения **52** (1,00 экв.) в дихлорметане (2,00 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (14,5 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов, концентрировали с получением остатка, который не очищали и применяли непосредственно для следующего взаимодействия. При необходимости остаток очищали посредством препаративной ТСХ или посредством флэш-хроматографии на силикагеле или посредством препаративной ВЭЖХ с получением соединения **53**.

Общий способ получения соединения **54**

[0509] К раствору соединения **53** (HCl) и соединения **10** (1,00 экв., Li) в дихлорметане (5,00 мл) добавляли ТЗР (1,00 экв.) и DIEA (4,00 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов и разбавляли насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ТСХ или посредством флэш-хроматографии на силикагеле или посредством препаративной ВЭЖХ с получением соединения **54**.

Общий способ получения соединения **57**

[0510] Раствор соединения **54** (1,00 экв.) в смеси HCl/диоксан (10,00 экв.) перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле или посредством препаративной ВЭЖХ с получением соединения **55**, которое представляет собой соединение формулы (VIII), когда В представляет собой -NHR₅₅.

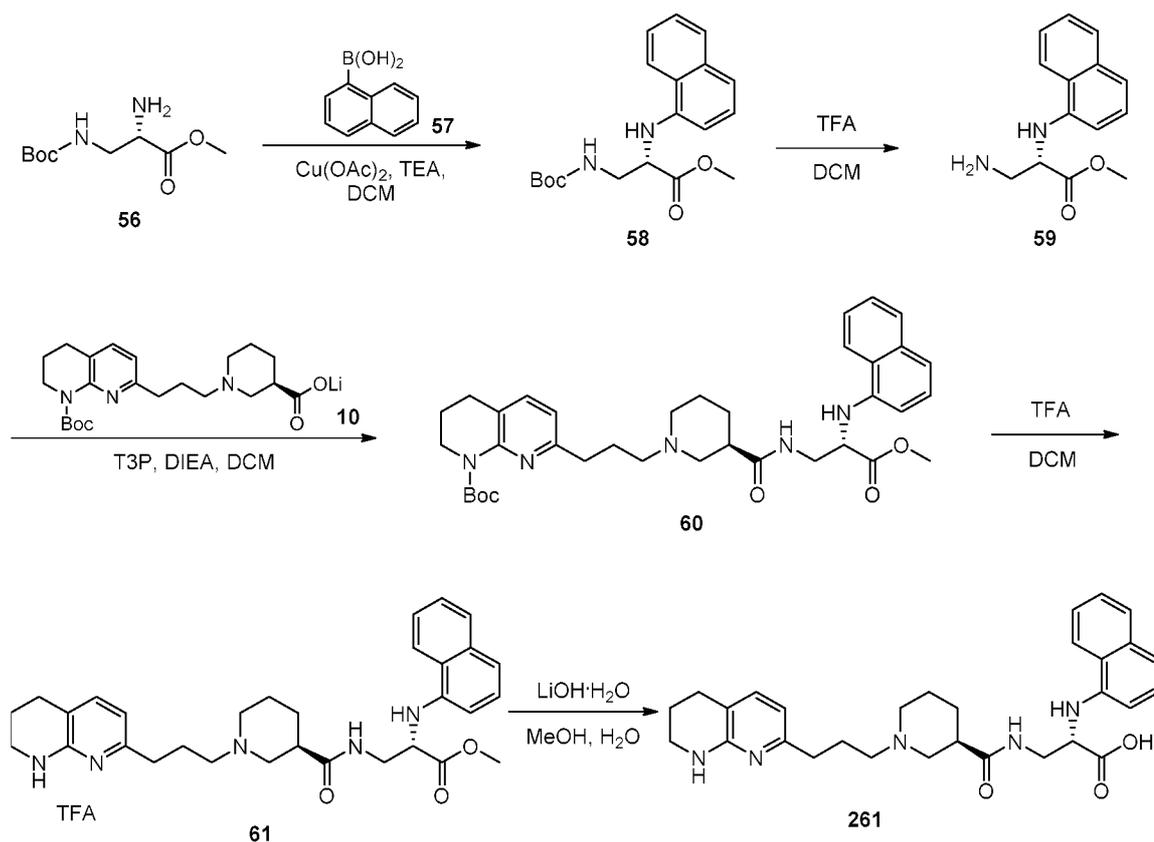


Схема 13

[0511] На схема 13, выше, проиллюстрирован синтез соединения **261**, который представляет в качестве примера получение соединений формулы (VIII), показанной на фиг. 6, схеме 12.

Получение соединения 58

[0512] К раствору соединения **56** (2,00 г, 9,16 ммоль, 1,00 экв.) и соединение **57** (1,89 г, 11,0 ммоль, 1,20 экв.) в DCM (20,0 мл) добавляли TEA (1,85 г, 18,3 ммоль, 2,55 мл, 2,00 экв.), Cu (OAc)₂ (166 мг, 916 мкмоль, 0,100 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Анализ методом ТСХ (Петролейный эфир:этилацетат = 3:1, R_f (P1) = 0,4, I₂) показал, что соединение **56** полностью израсходовалось и были обнаружены новые пятна. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой 30,0 мл, экстрагировали DCM (30,0 мл * 3). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 8 г, колонка на основе силикагеля для флэш-хроматографии SepaFlash®, элюирование с градиентом 0~50% этилацетатом в петролейном эфире @ 20 мл/мин) с получением соединения **58** (200 мг, 581 мкмоль, 6,34% выход) в виде масла коричневого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,97 - 7,95 (м, 1H), 7,81 - 7,77 (м, 1H), 7,49 - 7,45 (м, 2H), 7,34 - 7,29 (м, 2H), 6,52 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 5,52

(ушир. с, 1H), 4,95 (ушир. с, 1H), 4,40 - 4,35 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,72 - 3,62 (м, 1H), 1,47 (с, 9H); **ЖХ-МС** (M+H)⁺: 345,3.

Получение соединения 59

[0513] К раствору соединения **58** (200 мг, 581 мкмоль, 1,00 экв.) в DCM (3,00 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (TFA) (1,32 г, 11,6 ммоль, 860 мкл, 20,0 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов, разбавляли DCM (20,0 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (30,0 мл * 2) и насыщенным солевым раствором (30,0 мл * 1). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, содержащего соединение **59** которое применяли на следующей стадии без какой-либо очистки. **ЖХ-МС** (M+H)⁺: 245,3.

Получение соединения 60

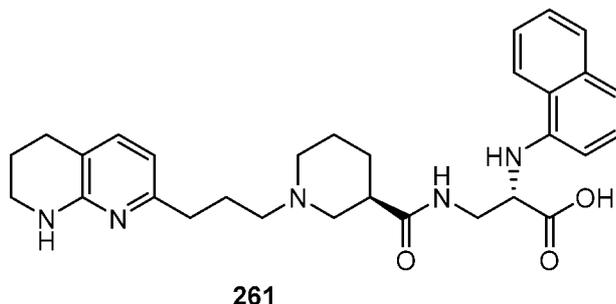
[0514] К раствору соединения **59** (100 мг, 409 мкмоль, 1,00 экв.) и соединения **10** (192 мг, 450 мкмоль, 1,10 экв., LiOH) в DCM (4,00 мл) добавляли ТЗР (521 мг, 819 мкмоль, 487 мкл, чистота 50,0%, 2,00 экв.) и DIEA (212 мг, 1,64 ммоль, 285 мкл, 4,00 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 4 часов. Посредством анализа ЖХ-МС обнаруживали соответствующую массу. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20,0 мл) и экстрагировали DCM (20,0 мл * 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (30,0 мл * 2) и насыщенным солевым раствором (30,0 мл * 1). Органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ТСХ (SiO₂, DCM:MeOH = 10:1) с получением соединения **60** (выход 38,8%) в виде твердого вещества желтого цвета. **ЖХ-МС** (M+H)⁺: 630,3; **¹H ЯМР** (400 МГц, CDCl₃) δ 7,95 - 7,92 (м, 1H), 7,76 - 7,75 (м, 1H), 7,47 - 7,42 (м, 2H), 7,30 - 7,27 (м, 1H), 7,26 - 7,22 (м, 3H), 6,61 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,48 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 5,74 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 4,38 - 4,33 (м, 1H), 4,07 - 3,99 (м, 1H), 3,79 - 3,76 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,75 - 3,68 (м, 3H), 2,96 - 2,93 (м, 1H), 2,81 - 2,75 (м, 1H), 2,71 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 2,61 - 2,50 (м, 3H), 2,42 - 2,19 (м, 3H), 1,96 - 1,85 (м, 4H), 1,82 - 1,70 (м, 4H), 1,50 (с, 9H).

Получение соединения 61

[0515] К раствору соединения **60** (35,0 мг, 55,6 мкмоль, 1,00 экв.) в DCM (1,00 мл) добавляли TFA (127 мг, 1,11 ммоль, 82,3 мкл, 20,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Посредством анализа ЖХ-МС обнаруживали соответствующую массу. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, содержащего

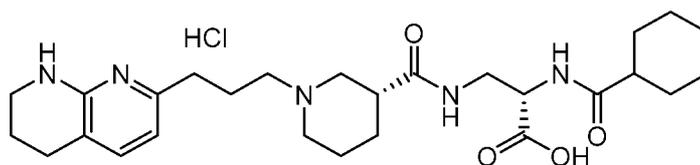
соединение **61**, которое применяли на следующей стадии без какой-либо очистки. ЖХ-МС (M+H)⁺: 530,5.

Пример **61:** **(S)-2-(нафталин-1-иламино)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота (261)**



[0516] К раствору соединения **61** (30,0 мг, 46,6 мкмоль, 1,00 экв., TFA) в MeOH (1,00 мл) добавляли раствор LiOH•H₂O (3,91 мг, 93,2 мкмоль, 2,00 экв.) в H₂O (0,200 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 5 часов. Посредством анализа ЖХ-МС обнаруживали соответствующую массу. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; В%: 17% - 47%, 10 мин) и дополнительно очищали посредством препаративной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALCELOD (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O ЕТОН]; В%: 50% - 50%. С получением соединения **261** (14,49 мг, 27,0 мкмоль, выход 57,9%, чистота 96,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (M+H)⁺: 516,5; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,6 - 10,3 (м, 1H), 9,06 - 8,98 (м, 1H), 8,03 - 7,96 (м, 1H), 7,82 - 7,72 (м, 1H), 7,47 - 7,40 (м, 3H), 7,30 - 7,27 (м, 1H), 7,27 - 7,24 (м, 1H), 7,20 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,31 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,00 - 5,85 (м, 1H), 4,46 - 4,39 (м, 1H), 3,94 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 3,58 - 3,48 (м, 3H), 3,14 - 3,08 (м, 1H), 2,98 - 2,91 (м, 2H), 2,75 - 2,56 (м, 5H), 2,52 - 2,31 (м, 3H), 2,17 - 2,08 (м, 1H), 1,99 - 1,89 (м, 4H), 1,87 - 1,79 (м, 1H), 1,68 - 1,53 (м, 2H).

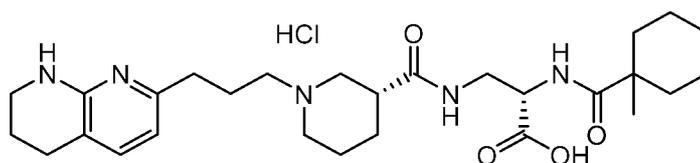
Пример **62:** **гидрохлорид (S)-2-(циклогексанкарбоксамидо)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановой кислоты (262)**



262

[0517] Соединение **262** получали с применением схемы 12, проиллюстрированной на фиг. 6. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 14,2 (ушир. с, 1H), 10,7 (ушир. с, 1H), 8,34 (т, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,05 (с, 2H), 7,96 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,67 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,44 - 3,43 (м, 4H), 3,26 - 3,20 (м, 2H), 3,10 - 3,01 (м, 2H), 2,95 - 2,81 (м, 3H), 2,77 - 2,72 (м, 4H), 2,21 - 2,07 (м, 3H), 1,94 - 1,76 (м, 5H), 1,72 - 1,65 (м, 4H), 1,62 - 1,56 (м, 1H), 1,40 - 1,16 (м, 6H); ЖХ-МС (M+H) $^+$: 500,8.

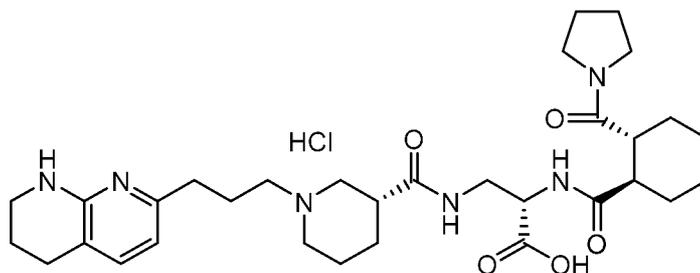
Пример 63: гидрохлорид (S)-2-(1-метилциклогексан-1-карбоксамидо)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановой кислоты (263)



263

[0518] Соединение **263** получали с применением схемы 12, проиллюстрированной на фиг. 6. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 14,3 (с, 1H), 10,9 (м, 1H), 8,47 (т, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,20 - 8,04 (м, 1H), 7,75 - 7,57 (м, 2H), 6,67 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,32 - 4,27 (м, 1H), 3,45 - 3,27 (м, 7H), 3,05 (ушир. с, 2H), 2,93 - 2,84 (м, 2H), 2,79 - 2,71 (м, 4H), 2,21 - 2,06 (м, 2H), 1,99 - 1,90 (м, 3H), 1,86 - 1,78 (м, 3H), 1,48 - 1,07 (м, 10H), 1,03 (с, 3H); ЖХ-МС (M+H) $^+$: 514,3.

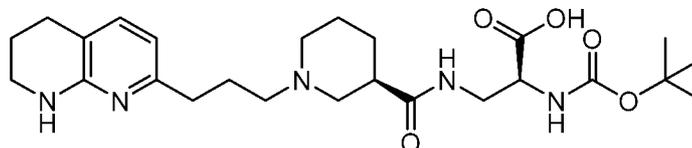
Пример 64: (S)-2-((1R,2R)-2-(пирролидин-1-карбонил)циклогексан-1-карбоксамидо)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота (264)



264

[0519] Соединение **264** получали с применением схемы 12, проиллюстрированной на фиг. 6. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 14,2 (ушир. с, 1H), 10,7 (ушир. с, 1H), 8,29 - 8,21 (м, 1H), 8,03 (ушир. с, 1H), 7,90 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,66 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,18 (кв., $J = 6,4$ Гц, 1H), 3,55 - 3,48 (м, 2H), 3,46 - 3,39 (м, 4H), 3,30 (т, $J = 6,4$ Гц, 2H), 3,23 - 3,14 (м, 2H), 3,10 - 3,03 (м, 2H), 2,93 - 2,83 (м, 2H), 2,78 - 2,69 (м, 4H), 2,62 - 2,56 (м, 1H), 2,19 - 2,08 (м, 2H), 1,91 - 1,80 (м, 8H), 1,75 - 1,68 (м, 6H), 1,43 - 1,38 (м, 1H), 1,28 - 1,14 (м, 5H); ЖХ-МС (M+H) $^+$: 597,5.

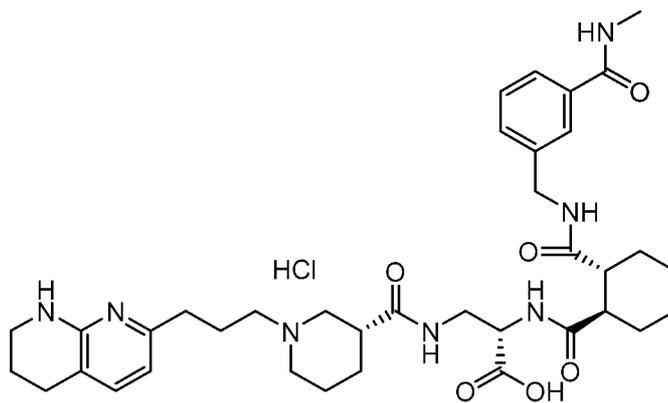
Пример **65:** **(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота (265)**



265

[0520] Соединение **265** получали с применением схемы 12, проиллюстрированной на фиг. 6. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,4 (ушир. с, 1H), 8,69 (ушир. с, 1H), 7,26 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,30 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,56 - 5,35 (м, 1H), 4,15 (ушир. с, 1H), 3,94 - 3,90 (м, 1H), 3,48 (м, $J = 5,6$ Гц, 3H), 2,96 - 2,91 (м, 2H), 2,77 - 2,71 (м, 4H), 2,55 (ушир. с, 1H), 2,30 - 2,29 (м, 3H), 1,91 - 1,85 (м, 7H), 1,52 - 1,50 (м, 2H), 1,46 (с, 9H); ЖХ-МС (M+H) $^+$: 490,4.

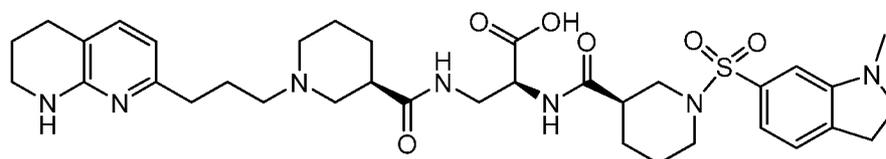
Пример **66:** **(S)-2-((1R,2R)-2-((3-(метилкарбамоил)бензил)карбамоил)циклогексан-1-карбоксамидо)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота (266)**



266

[0521] Соединение **266** получали с применением схемы 12, проиллюстрированной на фиг. 6. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, D_2O) δ 7,60 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,52 - 7,38 (м, 4H), 6,53 - 6,50 (м, 1H), 4,44 - 4,22 (м, 3H), 3,55 - 3,32 (м, 5H), 3,18 - 3,07 (м, 2H), 2,97 - 2,91 (м, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,85 - 2,65 (м, 6H), 2,58 - 2,48 (м, 2H), 2,12 - 2,03 (м, 2H), 1,95 - 1,67 (м, 10H), 1,35 - 1,29 (м, 5H); ЖХ-МС (M+H)^+ : 690,4.

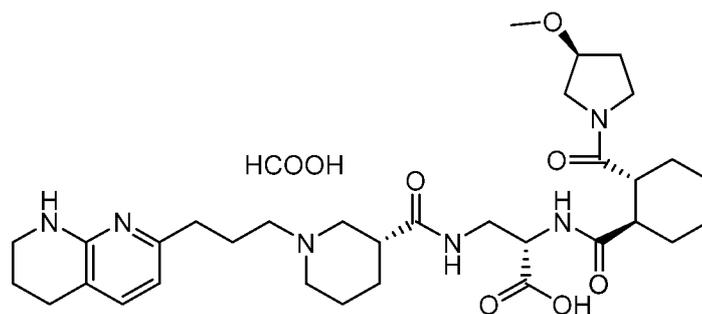
Пример 67: (S)-2-((R)-1-((1-метилиндонил-6-ил)сульфонил)пиперидин-3-карбоксамидо)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота (**267**)



267

[0522] Соединение **267** получали с применением схемы 12, проиллюстрированной на фиг. 6. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 13,96 - 13,95 (м, 1H), 10,52 - 10,49 (м, 1H), 8,35 - 8,30 (м, 1H), 8,25 - 8,23 (м, 1H), 8,02 - 7,93 (м, 1H), 7,62 - 7,60 (м, 1H), 7,23 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 6,64 (т, $J = 6,8$ Гц, 2H), 4,35 - 4,31 (м, 1H), 3,59 - 3,57 (м, 5H), 3,47 - 3,37 (м, 3H), 2,97 - 2,90 (м, 3H), 2,59 - 2,56 (м, 3H), 2,55 - 2,53 (м, 8H), 2,51 - 2,49 (м, 5H), 2,33 - 1,82 (м, 8H), 1,82 - 1,75 (м, 2H), 1,25 - 1,23 (м, 2H); ЖХ-МС (M+H)^+ : 696,7.

Пример 68: (S)-2-((1R,2R)-2-((S)-3-метилоксипирролидин-1-карбонил)циклогексан-1-карбоксамидо)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота (**268**)

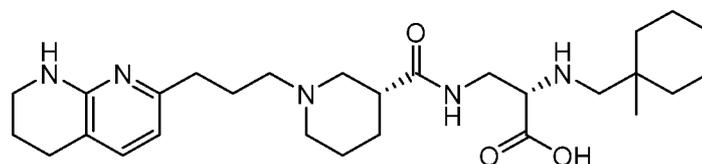


268

[0523] Соединение **268** получали с применением схемы 12, проиллюстрированной на фиг. 6. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 8,20 (с, 1H), 7,99 - 7,93 (м, 1H), 7,77 - 7,57 (м, 2H), 7,16 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,34 - 6,31 (м, 1H), 4,12 - 3,97 (м, 4H), 3,51 - 3,33 (м, 5H), 3,31 - 3,24 (м, 3H), 3,23 - 3,18 (м, 3H), 3,16 - 3,02 (м, 2H), 2,93 - 2,87 (м, 1H), 2,69 - 2,55 (м, 4H), 2,39 - 2,23 (м, 4H), 1,99 - 1,59 (м, 12H), 1,46 - 1,44 (м, 2H), 1,34 - 1,17 (м, 4H); ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+$: 627,8.

Пример**69:**

(S)-2-(((1-метилциклогексил)метил)амино)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота (269)

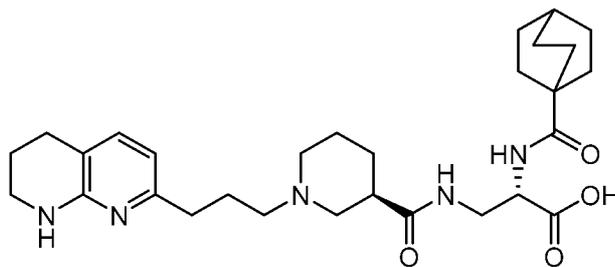


269

[0524] Соединение **269** получали с применением схемы 12, проиллюстрированной на фиг. 6. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 10,2 (ушир. с, 1H), 8,92 (ушир. с, 1H), 7,21 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,27 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,94 - 3,87 (м, 1H), 3,49 - 3,45 (м, 3H), 3,30 - 3,22 (м, 2H), 3,09 (дд, $J_1 = 8,4$ Гц, $J_2 = 3,2$ Гц, 1H), 2,95 - 2,77 (м, 3H), 2,71 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,67 - 2,59 (м, 1H), 2,57 - 2,53 (м, 2H), 2,41 - 2,26 (м, 3H), 2,01 - 1,72 (м, 7H), 1,53 - 1,30 (м, 12H), 0,96 (с, 3H); ЖХ-МС $(\text{M}+\text{H})^+$: 500,6.

Пример**70:****(S)-2-(бицикло[2,2,2]октан-**

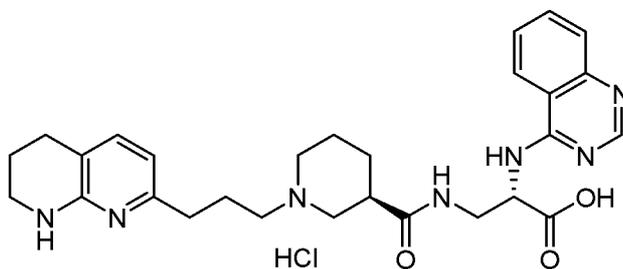
1-карбоксамидо)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота (270)



270

[0525] Соединение **270** получали с применением схемы 12, проиллюстрированной на фиг. 6. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 10,06 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 6,87 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 6,30 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,46 - 4,40 (м, 1H), 3,81 - 3,74 (м, 1H), 3,73 - 3,51 (м, 2H), 3,48 (т, $J = 4,8$ Гц, 2H), 2,96 (т, $J = 13,6$ Гц, 2H), 2,89 - 2,80 (м, 1H), 2,75 - 2,66 (м, 3H), 2,54 (с, 1H), 2,62 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,16 (д, $J = 9,6$ Гц, 1H), 1,98 (д, $J = 12,4$ Гц, 1H), 1,94 - 1,84 (м, 4H), 1,80 - 1,75 (м, 6H), 1,62 - 1,45 (м, 10H); ЖХ-МС (M+H)^+ : 526,4.

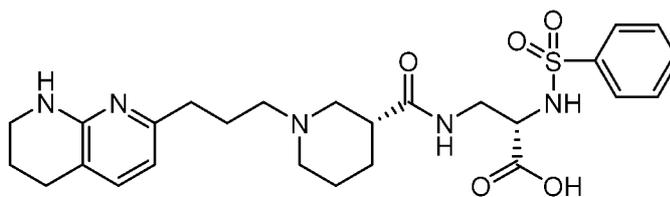
Пример 71: (S)-2-(хиназолин-4-иламино)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота (271)



271

[0526] Соединение **271** получали с применением схемы 12, проиллюстрированной на фиг. 6. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,96 (с, 1H), 8,72 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,10 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,85 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,65 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,14 - 5,07 (м, 1H), 3,93 - 3,88 (м, 1H), 3,43 - 3,36 (м, 3H), 3,07 - 3,02 (м, 3H), 2,93 - 2,81 (м, 3H), 2,75 - 2,71 (м, 4H), 2,17 - 1,95 (м, 3H), 1,86 - 1,74 (м, 5H), 1,51 - 1,34 (м, 1H); ЖХ-МС (M+H)^+ : 518,3.

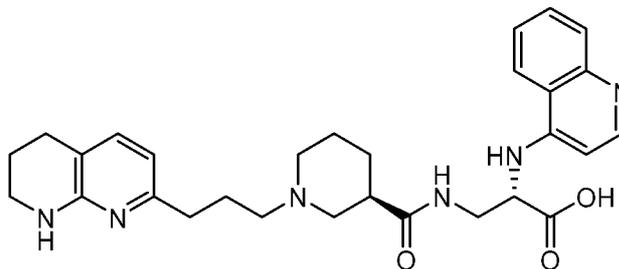
Пример 72: (S)-2-(фенилсульфонамидо)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота (272)



272

[0527] Соединение **272** получали с применением схемы 12, проиллюстрированной на фиг. 6. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 10,13 (с, 1H), 8,58 (ушир. с, 1H), 8,04 - 7,89 (м, 2H), 7,56 - 7,43 (м, 3H), 7,27 - 7,24 (м, 1H), 6,30 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,97 (с, 1H), 4,05 - 3,93 (м, 1H), 3,63 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,48 - 3,42 (м, 2H), 3,30 - 3,19 (м, 1H), 2,82 - 2,63 (м, 6H), 2,53 (с, 1H), 2,44 - 2,19 (м, 4H), 1,94 - 1,91 (м, 2H), 1,86 - 1,80 (м, 2H), 1,70 - 1,63 (м, 1H), 1,56 - 1,47 (м, 2H), 1,32 - 1,25 (м, 1H); ЖХ-МС (M+H)^+ : 530,4.

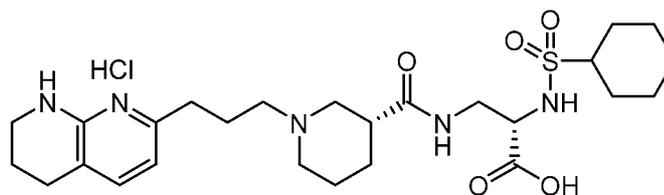
Пример 73: **(S)-2-(хинолин-4-иламино)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота (273)**



273

[0528] Соединение **273** получали с применением схемы 12, проиллюстрированной на фиг. 6. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 10,19 (с, 1H), 9,07 (ушир. с, 1H), 8,58 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,07 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,99 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,64 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,46 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,16 - 6,94 (м, 1H), 6,88 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 6,35 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,36 - 4,26 (м, 1H), 4,07 - 3,99 (м, 1H), 3,53 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,32 - 3,23 (м, 1H), 3,01 - 2,84 (м, 3H), 2,81 - 2,67 (м, 4H), 2,62 (с, 1H), 2,39 - 2,32 (м, 2H), 2,09 (д, $J = 10,8$ Гц, 1H), 1,99 - 1,76 (м, 7H), 1,63 - 1,60 (м, 1H); ЖХ-МС (M+H)^+ : 517.

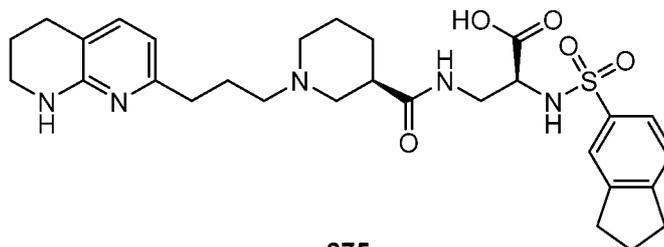
Пример 74: **гидрохлорид (S)-2-(циклогексансульфонамидо)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановой кислоты (274)**



274

[0529] Соединение **274** получали с применением схемы 12, проиллюстрированной на фиг. 6. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 14,19 (ушир. с, 1H), 10,77 (ушир. с, 1H), 8,41 - 8,27 (м, 1H), 8,02 (ушир. с, 1H), 7,62 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J = 9,6$ Гц, 1H), 6,67 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,96 - 3,90 (м, 1H), 3,46 - 3,41 (м, 5H), 3,26 - 3,14 (м, 2H), 3,05 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H), 2,92 - 2,80 (м, 3H), 2,79 - 2,70 (м, 4H), 2,17 - 2,07 (м, 3H), 2,01 (д, $J = 11,2$ Гц, 1H), 1,97 - 1,69 (м, 7H), 1,61 (д, $J = 12,0$ Гц, 1H), 1,51 - 1,04 (м, 6H); ЖХ-МС (M+H)^+ : 536,3.

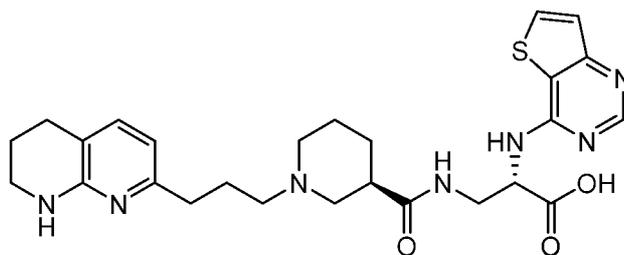
Пример 75: (2S)-2-(индан-5-илсульфоамино)-3-[[[(3R)-1-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил]пиперидин-3-карбонил]амино]пропановая кислота (**275**)



275

[0530] Соединение **275** получали с применением схемы 12, проиллюстрированной на фиг. 6. $^1\text{H ЯМР}$ (400МГц, CDCl_3) δ 10,24 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,75 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 6,29 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,86 (с, 1H), 4,08 - 4,00 (м, 1H), 3,63 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 3,49 - 3,45 (м, 2H), 3,28 - 3,19 (м, 1H), 2,94 (кв., $J = 7,6$ Гц, 5H), 2,85 - 2,77 (м, 2H), 2,73 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,70 - 2,63 (м, 1H), 2,53 (с, 1H), 2,35 - 2,26 (м, 2H), 2,10 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,99 - 1,90 (м, 4H), 1,84 (ушир. с, 2H), 1,72 - 1,65 (м, 2H), 1,53 - 1,47 (м, 2H); ЖХ-МС (M+H)^+ : 570,3.

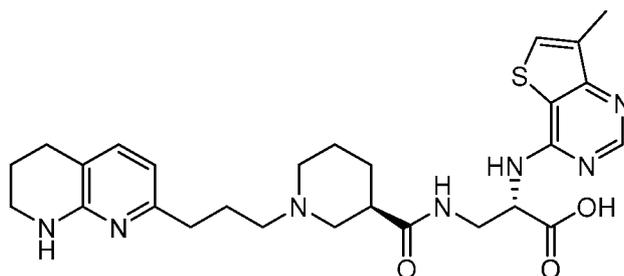
Пример 76: (2S)-3-[[[(3R)-1-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил]пиперидин-3-карбонил]амино]-2-(тиено[3,2-d]пиримидин-4-иламино)пропановая кислота (**276**)



276

[0531] Соединение **276** получали с применением схемы 12, проиллюстрированной на фиг. 6. $^1\text{H ЯМР}$ (400МГц, CDCl_3) δ 10,20 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 7,66 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,32 - 7,28 (м, 1H), 6,58 - 6,67 (м, 1H), 6,33 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,90 - 4,82 (м, 1H), 4,11 - 4,03 (м, 1H), 3,81 - 3,70 (м, 2H), 3,49 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,99 - 2,77 (м, 5H), 2,73 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,59 (с, 1H), 2,37 - 2,31 (м, 2H), 1,92 (т, $J = 5,6$ Гц, 4H), 1,64 - 1,55 (м, 2H), 1,28 - 21,25 (м, 2H); ЖХ-МС (M+H)^+ : 524,0.

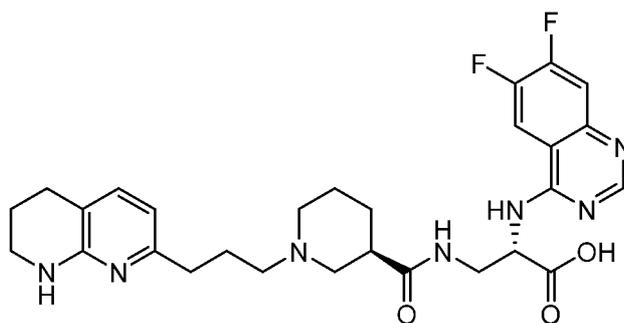
Пример 77: (2S)-2-[(7-метилтиено[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино]-3-[[3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил]пиперидин-3-карбонил]амино]пропановая кислота (277)



277

[0532] Соединение **277** получали с применением схемы 12, проиллюстрированной на фиг. 6. $^1\text{H ЯМР}$ (400МГц, CDCl_3) δ 10,25 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 7,34 - 7,28 (м, 1H), 6,53 - 6,39 (м, 1H), 6,33 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,89 - 4,73 (м, 1H), 4,23 - 4,05 (м, 1H), 3,76 - 3,44 (м, 4H), 3,09 - 2,98 (м, 2H), 2,92 - 2,78 (м, 4H), 2,74 (т, $J = 6,4$ Гц, 3H), 2,47 - 2,43 (м, 3H), 2,38 - 2,27 (м, 1H), 2,06 - 1,78 (м, 7H), 1,76 - 1,65 (м, 1H); ЖХ-МС (M+H)^+ : 538,0.

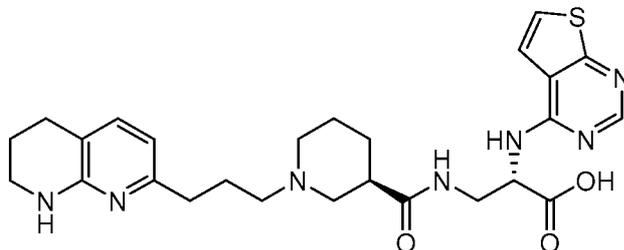
Пример 78: (2S)-2-[(6,7-дифторхиназолин-4-ил)амино]-3-[[3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил]пиперидин-3-карбонил]амино]пропановая кислота (278)



278

[0533] Соединение **278** получали с применением схемы 12, проиллюстрированной на фиг. 6. ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ 8,47 - 8,41 (м, 2H), 7,77 - 7,69 (м, 1H), 7,14 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,32 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,83 (т, $J = 6,8$ Гц, 1H), 3,73 - 3,65 (м, 1H), 3,60 - 3,48 (м, 4H), 3,24 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,19 - 3,11 (м, 1H), 3,04 - 2,95 (м, 1H), 2,87 - 2,73 (м, 3H), 2,68 - 2,64 (м, 1H), 2,61 (т, $J = 6,4$ Гц, 3H), 1,92 - 1,81 (м, 2H), 1,77 - 1,66 (м, 4H), 1,59 - 1,42 (м, 2H); ЖХ-МС (M+H) $^+$: 554,0.

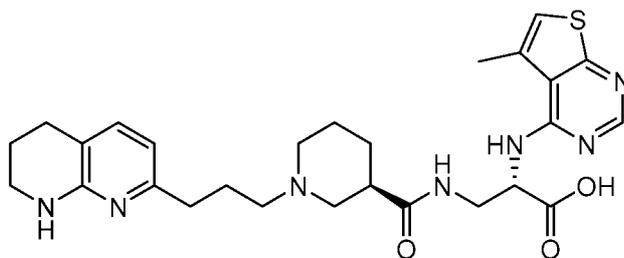
Пример 79: (S)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)-2-(тиено[2,3-d]пиримидин-4-иламино)пропановая кислота (279)



279

[0534] Соединение **279** получали с применением схемы 12, проиллюстрированной на фиг. 6. ^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ 14,33 - 14,20 (м, 1H), 10,76 (с, 1H), 9,00 - 8,92 (м, 1H), 8,65 - 8,62 (м, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,92 (д, $J = 5,76$, 1H), 7,72 - 7,69 (м, 1H), 7,61 (д, $J = 7,36$, 1H), 6,66 (д, $J = 7,24$, 1H), 4,87 - 4,83 (м, 1H), 3,48 - 3,41 (м, 5H), 3,04 (с, 2H), 2,91 - 2,71 (м, 7H), 2,12 - 2,07 (м, 2H), 1,80 - 1,64 (м, 4H), 1,41 - 1,33 (м, 2H); ЖХ-МС (M+H) $^+$: 524,3.

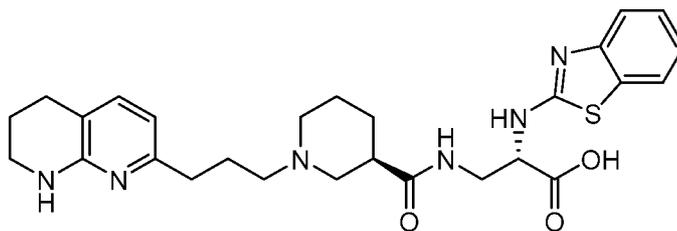
Пример 80: (S)-2-((5-метилтиено[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота (280)



280

[0535] Соединение **280** получали с применением схемы 12, проиллюстрированной на фиг. 6. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,16 - 10,12 (м, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 6,92 (д, $J = 4,4$ Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,33 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,79 - 4,78 (м, 1H), 4,11 - 3,97 (м, 1H), 3,90 - 3,58 (м, 2H), 3,49 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,08 - 2,84 (м, 3H), 2,81 (т, $J = 8,0$ Гц, 2H), 2,74 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,61 - 2,33 (м, 3H), 2,03 - 1,79 (м, 6H), 1,76 - 1,51 (м, 2H); ЖХ-МС (M+H) $^+$: 538,3.

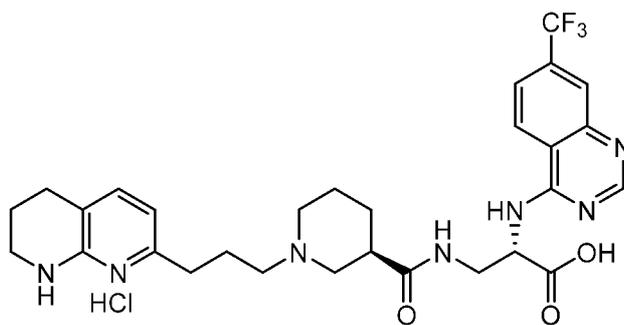
Пример 81: **(2S)-2-(1,3-бензотиазол-2-иламино)-3-[[3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил]пиперидин-3-карбонил]амино]пропановая кислота (281)**



281

[0536] Соединение **281** получали с применением схемы 12, проиллюстрированной на фиг. 6. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,63 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,23 - 7,15 (м, 2H), 7,00 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,33 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,33 (с, 1H), 3,46 - 3,35 (м, 2H), 3,25 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,89 - 2,79 (м, 1H), 2,62 (т, $J = 6,0$ Гц, 3H), 2,48 - 2,19 (м, 7H), 1,80 - 1,68 (м, 4H), 1,65 - 1,56 (м, 2H), 1,45 (с, 2H); ЖХ-МС (M+H) $^+$: 522,6.

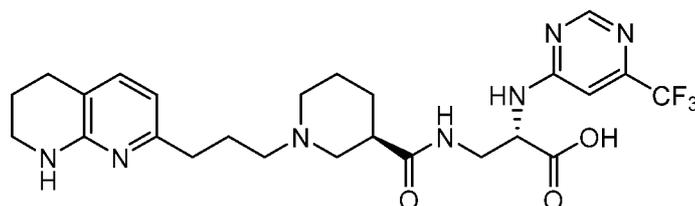
Пример 82: гидрохлорид **(S)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)-2-((7-(трифторметил)хиназолин-4-ил)амино)пропановой кислоты (282)**



282

[0537] Соединение **282** получали с применением схемы 12, проиллюстрированной на фиг. 6. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 14,22 (ушир. с, 1H), 10,79 (ушир. с, 1H), 8,90 (ушир. с, 2H), 8,76 - 8,57 (м, 1H), 8,31 - 7,99 (м, 3H), 7,62 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,66 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,05 (ушир. с, 1H), 3,97 - 3,85 (м, 2H), 3,67 - 3,54 (м, 2H), 3,46 - 3,34 (м, 4H), 3,09 - 2,99 (м, 2H), 2,91 - 2,79 (м, 2H), 2,77 - 2,69 (м, 4H), 2,18 - 2,08 (м, 2H), 1,89 - 1,69 (м, 5H), 1,48 - 1,30 (м, 1H); ЖХ-МС (M+H)^+ : 586,0.

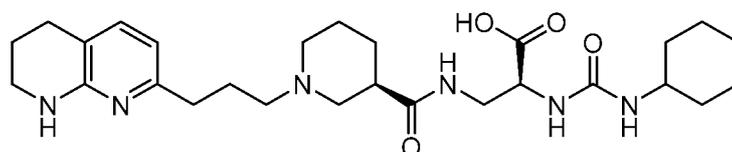
Пример 83: (2S)-3-[[3(R)-1-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил]пиперидин-3-карбонил]амино]-2-[[6-(трифторметил)пиримидин-4-yl]амино]пропановая кислота (**283**)



283

[0538] Соединение **283** получали с применением схемы 12, проиллюстрированной на фиг. 6. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,53 (с, 1H), 8,25 - 8,10(м, 2H), 7,22 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,36 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,52 (кв., $J = 6,8$ Гц, 1H), 3,59 - 3,49 (м, 2H), 3,40 - 3,22 (м, 4H), 2,93 - 2,81 (м, 1H), 2,66 - 2,54 (м, 4H), 2,44 - 2,24 (м, 4H), 1,84 - 1,70 (м, 4H), 1,65 - 1,54 (м, 2H), 1,47 (с, 2H); ЖХ-МС (M+H)^+ : 536,3.

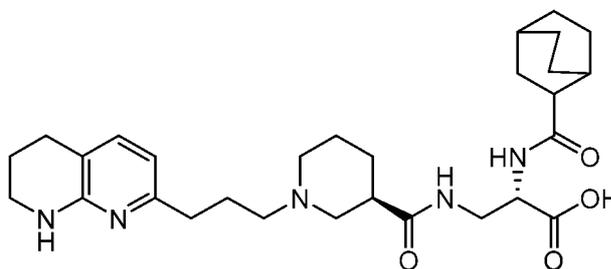
Пример 84: (S)-2-(3-циклогексилуреидо)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил) пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота (**284**)



284

[0539] Соединение **284** получали с применением схемы 12, проиллюстрированной на фиг. 6. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,12 (ушир. с, 1H), 7,94 - 7,70 (м, 1H), 7,18 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,34 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,16 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,90 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,01 (кв., $J = 6,8$ Гц, 1H), 3,34 - 3,25 (м, 4H), 3,12 - 3,03 (м, 2H), 2,85 - 2,75 (м, 1H), 2,63 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,42 - 2,12 (м, 6H), 1,78 - 1,68 (м, 6H), 1,66 - 1,57 (м, 4H), 1,52 - 1,42 (м, 3H), 1,27 - 1,18 (м, 3H), 1,14 - 1,01 (м, 3H); ЖХ-МС (M+H)^+ : 515,5.

Пример 85: **(2S)-2-(бицикло[2,2,2]октан-2-карбоксамидо)-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота (285)**

**285**

[0540] Соединение **285** получали с применением схемы 12, проиллюстрированной на фиг. 6. $^1\text{H ЯМР}$ (400МГц, ДМСО- d_6) δ 8,09 (с, 1H), 7,70 (дд, $J_1 = 7,2$, $J_2 = 4,8$, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,16 - 7,14 (м, 1H), 6,32 (д, $J = 7,2$, 1H), 4,24 - 4,19 (м, 1H), 3,31 - 3,22 (м, 5H), 7,72 - 7,69 (м, 1H), 7,61 (д, $J = 7,2$, 1H), 6,66 (д, $J = 7,2$, 1H), 4,87 - 4,83 (м, 1H), 3,48 - 3,41 (м, 5H), 2,84 - 2,82 (м, 1H), 2,63 - 2,52 (м, 3H), 2,44 - 2,25 (м, 7H), 1,89 (с, 1H), 1,78 - 1,70 (м, 5H), 1,63 - 1,53 (м, 5H), 1,47 - 1,40 (м, 7H), 1,25 - 1,23 (м, 2H); ЖХ-МС (M+H)^+ : 526,1.

[0541] Следующие соединения, представленные в таблице 5, получали в соответствии с общими способами, представленными на схеме 12, или аналогичными им способами:

Таблица 5

Соединение №	Данные $^1\text{H ЯМР}$
310	(400 МГц, ДМСО- d_6 +D $_2$ O) δ 8,63 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,54 - 7,43 (м, 1H), 7,24 - 7,17 (м, 1H), 7,13 (т, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6,36 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,33 (т, $J = 6,4$ Гц, 1H), 3,70 - 3,63 (м, 2H), 3,31 - 3,20 (м, 4H), 2,89 (ушир. с, 1H), 2,66 - 2,54 (м, 4H), 2,39 - 2,23(м, 4H), 1,81 - 1,72 (м, 4H), 1,66 - 1,59 (м, 2H), 1,51 - 1,43 (м, 2H).

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
311	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,18 (с, 1H), 8,08 (ушир. с, 1H), 7,78 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,62 (ушир. с, 1H), 7,16 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,33 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,18 - 4,17 (м, 1H), 3,85 - 3,82 (м, 3H), 3,45 - 3,25 (м, 8H), 2,80 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 2,63 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,43 - 2,32 (м, 6H), 1,77 - 1,44 (м, 12H).
312	(400 МГц, CDCl_3) δ 10,05 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,74 - 8,70 (м, 2H), 8,02 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 7,78 - 7,76 (м, 2H), 6,33 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,75 - 4,70 (м, 1H), 3,95 - 3,87 (м, 1H), 3,84 - 3,78 (м, 1H), 3,47 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,04 - 2,99 (м, 2H), 2,96 - 2,91 (м, 1H), 2,77 - 2,68 (м, 4H), 2,59 (с, 1H), 2,32 - 2,24 (м, 2H), 2,15 (с, 1H), 2,03 - 1,98 (м, 1H), 1,94 - 1,88 (м, 4H), 1,85 - 1,81 (м, 2H), 1,61 - 1,54 (м, 2H).
313	(400 МГц, CDCl_3) δ 10,30 (ушир. с, 1H), 8,75 (ушир. с, 1H), 8,06 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 6,32 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,61 - 4,51 (м, 1H), 3,93 - 3,79 (м, 2H), 3,49 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,06 - 2,88 (м, 2H), 2,80 - 2,71 (м, 4H), 2,56 (ушир. с, 1H), 2,39 - 2,28 (м, 2H), 2,27 - 2,16 (м, 2H), 1,99 - 1,86 (м, 6H), 1,78 - 1,71 (м, 1H), 1,58 - 1,49 (м, 2H), 1,27 - 1,18 (м, 4H).
348	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,42 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,27 - 8,15 (м, 1H), 7,98 (ушир. с, 1H), 7,58 (с, 2H), 7,21 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,36 (м, 1H), 4,20 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 3,61 - 3,50 (м, 2H), 3,43 - 3,34 (м, 1H), 3,28 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,95 - 2,83 (м, 1H), 2,69 - 2,52 (м, 5H), 2,48 - 2,30 (м, 4H), 1,87 - 1,70 (м, 4H), 1,69 - 1,42 (м, 4H).
359	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,32 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 8,13 (ушир. с, 2H), 7,20 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J = 11,8$ Гц, 2H), 6,35 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 4,97 - 4,87 (м, 1H), 4,29 (кв., $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,17 (д, $J = 12,8$ Гц, 1H), 3,96 (дд, $J_1 = 11,4$ Гц, $J_2 = 3,5$ Гц, 1H), 3,75 (ушир. д, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,53 - 3,42 (м, 5H), 3,30 - 3,20 (м, 5H), 2,87 - 2,77 (м, 1H), 2,65 - 2,62 (м, 2H), 2,41 - 2,36 (м, 2H), 2,29 - 2,15 (м, 3H), 1,80 - 1,69 (м, 4H), 1,61 (ушир. д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 1,48 - 1,44 (м, 2H).

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
360	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,30 (ушир. с, 1H), 8,15 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,93 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,68 (ушир. д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,39 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,27 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,23 - 7,17 (м, 1H), 7,12 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,38 - 6,32 (м, 1H), 6,05 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 3,93 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 3,62 - 3,51 (м, 2H), 3,38 - 3,23 (м, 4H), 2,67 - 2,61 (м, 2H), 2,59 - 2,54 (м, 2H), 2,45 (ушир. с, 2H), 2,41 - 2,33 (м, 3H), 1,85 - 1,70 (м, 4H), 1,63 - 1,43 (м, 4H).
361	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,47 (т, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,08 (дд, $J_1 = 14,8$ Гц, $J_2 = 1,2$ Гц, 2H), 7,66 - 7,61 (м, 2H), 7,47 (т, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,41 - 7,37 (м, 1H), 7,26 - 7,19 (м, 2H), 6,38 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,31 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,13 - 4,09 (м, 1H), 3,58 - 3,52 (м, 3H), 3,46 - 3,41 (м, 2H), 3,28 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,17 - 3,11 (м, 1H), 2,97 (ушир. с, 1H), 2,84 - 2,70 (м, 3H), 2,64 (т, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2,58 - 2,53 (м, 1H), 2,02 - 1,89 (м, 2H), 1,79 - 1,68 (м, 5H), 1,57 - 1,48 (м, 1H).
362	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,60 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,26 (ушир. с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,48 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,44 - 7,38 (м, 1H), 7,22 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,36 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,37 - 4,32 (м, 1H), 3,64 - 3,51 (м, 2H), 3,27 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,24 - 3,16 (м, 1H), 2,95 - 2,86 (м, 1H), 2,64 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,60 - 2,55 (м, 1H), 2,55 - 2,51 (м, 1H), 2,47 - 2,42 (м, 1H), 2,42 - 2,23 (м, 3H), 2,21 (ушир. с, 1H), 1,83 - 1,70 (м, 4H), 1,63 - 1,61 (м, 2H), 1,53 - 1,41 (м, 2H).
363	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,74 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,86 (д, $J = 2,0$ Гц, 2H), 7,82 - 7,81 (м, 1H), 7,17 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,32 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,38 (кв., $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,55 - 3,48 (м, 2H), 3,45 - 3,38 (м, 2H), 3,26 (ушир. т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,82 - 2,74 (м, 1H), 2,63 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,41 - 2,29 (м, 3H), 2,27 - 2,11 (м, 3H), 1,78 - 1,58 (м, 6H), 1,44 (ушир. т, $J = 8,0$ Гц, 2H).
364	(400 МГц, CDCl_3) δ 10,20 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 7,72 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 7,32 - 7,29 (м, 2H), 7,28 (с, 1H), 6,32 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,64 - 4,60 (м, 1H), 3,94 - 3,82 (м, 2H), 3,49 (с, 2H), 2,96 - 2,89 (м, 2H), 2,80 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 2,73 (т, $J = 6,0$ Гц, 4H), 2,59 (с, 2H), 2,32 (с, 1H), 1,95 - 1,91 (м, 4H), 1,85 - 1,77 (м, 2H), 1,58 (с, 2H).

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
365	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,49 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,15 - 8,00 (м, 2H), 7,70 (т, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J = 4,6$ Гц, 2H), 7,20 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,35 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,34 (кв., $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,56 - 3,49 (м, 2H), 3,38 - 3,31 (м, 2H), 3,28 (ушир. т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,80 (ушир. с, 1H), 2,64 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,42 - 2,36 (м, 3H), 2,30 - 2,18 (м, 3H), 1,80 - 1,71 (м, 4H), 1,63 - 1,61 (м, 2H), 1,52 - 1,42 (м, 2H).
366	(400 МГц, CDCl_3) δ 10,07 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,33 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,46 - 4,33 (м, 1H), 3,81 - 3,57 (м, 3H), 3,49 (т, $J = 5,6$ Гц, 3H), 3,04 - 2,99 (м, 1H), 2,87 - 2,79 (м, 2H), 2,74 (т, $J = 6,0$ Гц, 3H), 2,34 - 2,25 (м, 1H), 2,23 - 2,10 (м, 3H), 2,08 - 1,92 (м, 6H), 1,91 - 1,79 (м, 6H), 1,80 - 1,60 (м, 4H).
367	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,64 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,07 (дд, $J_1 = 7,2$ Гц, $J_2 = 2,0$ Гц, 1H), 7,91 - 7,84 (м, 1H), 7,83 - 7,65 (м, 1H), 7,53 (т, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,32 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,39 (дд, $J_1 = 14,4$ Гц, $J_2 = 6,8$ Гц, 1H), 3,56 - 3,38 (м, 3H), 3,26 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,82 - 2,74 (м, 1H), 2,70 - 2,58 (м, 3H), 2,48 - 2,42 (м, 1H), 2,41 - 2,33 (м, 2H), 2,31 - 2,13 (м, 3H), 1,81 - 1,66 (м, 4H), 1,65 - 1,57 (м, 2H), 1,51 - 1,37 (м, 2H).
368	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,68 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,08 (д, $J = 2$ Гц, 1H), 7,82 (дд, $J_1 = 8,4$ Гц, $J_2 = 2,0$ Гц, 1H), 7,78 - 7,73 (м, 1H), 7,17 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,32 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,37 (дд, $J_1 = 14,4$ Гц, $J_2 = 6,8$ Гц, 1H), 3,43 - 3,39 (м, 4H), 3,26 (т, $J = 5,2$ Гц, 3H), 2,79 - 2,72 (м, 1H), 2,63 (т, $J = 6$ Гц, 2H), 2,37 - 2,31 (м, 2H), 2,26 - 2,11 (м, 3H), 1,79 - 1,57 (м, 6H), 1,49 - 1,38 (м, 2H).
369	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,31 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,73 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,59 - 7,40 (м, 1H), 7,18 - 7,11 (м, 3H), 6,34 - 6,28 (м, 1H), 4,41 - 4,34 (м, 1H), 3,56 - 3,49 (м, 3H), 3,44 - 3,40 (м, 2H), 3,25 (т, $J = 4,8$ Гц, 2H), 2,85 - 2,75 (м, 1H), 2,62 (т, $J = 5,6$ Гц, 3H), 2,45 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 2,39 (с, 1H), 2,29 - 2,16 (м, 2H), 2,01 - 1,92 (м, 1H), 1,80 - 1,68 (м, 4H), 1,61 (с, 2H), 1,45 (д, $J = 6,4$ Гц, 2H). 1,00 (дд, $J_1 = 13,2$ Гц, $J_2 = 5,2$ Гц, 2H), 0,75 - 0,69 (м, 2H).

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
370	(400 МГц, CDCl_3) δ 10,16 (м, 1H), 8,81 (ушир. с, 1H), 7,67 - 7,39 (м, 3H), 7,33 - 7,27 (м, 1H), 7,26 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,31 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,76 - 4,57 (м, 1H), 4,02 - 3,90 (м, 1H), 3,85 - 3,57 (м, 2H), 3,48 (д, $J = 5,2$ Гц, 3H), 3,06 - 2,81 (м, 3H), 2,79 - 2,67 (м, 3H), 2,65 - 2,51 (м, 1H), 2,32 (ушир. с, 2H), 2,04 - 1,80 (м, 7H), 1,68 - 1,49 (м, 2H), 1,08 - 0,85 (м, 2H), 0,81 - 0,67 (м, 2H).
371	(400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 8,17 - 8,14 (м, 3H), 7,66 (ушир. с, 1H), 7,31 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,16 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 6,90 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,32 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,42 - 4,33 (м, 2H), 3,54 - 3,48 (м, 1H), 3,45 - 3,38 (м, 2H), 3,26 (ушир. т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,86 (ушир. с, 1H), 2,63 (ушир. т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,45 - 2,22 (м, 7H), 1,83 - 1,70 (м, 4H), 1,64 - 1,62 (м, 2H), 1,53 - 1,35 (м, 2H), 0,94 - 0,83 (м, 2H), 0,73 - 0,60 (м, 2H).
372	(400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 8,52 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,90 - 7,83 (м, 2H), 7,82 - 7,58 (м, 1H), 7,57 - 7,49 (м, 2H), 7,16 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,32 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,40 - 4,33 (м, 1H), 3,54 - 3,50 (м, 2H), 3,45 - 3,37 (м, 2H), 3,26 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,76 (д, $J = 9,6$ Гц, 1H), 2,62 (т, $J = 6$ Гц, 2H), 2,47 - 2,42 (м, 1H), 2,40 - 2,31 (м, 2H), 2,30 - 2,11 (м, 3H), 1,82 - 1,65 (м, 4H), 1,65 - 1,54 (м, 2H), 1,44 (т, $J = 8,0$ Гц, 2H).
373	(400 МГц, CDCl_3) δ 10,12 (с, 1H), 8,86 (ушир. с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,77 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,69 (ушир. д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,44 - 7,40 (м, 1H), 7,35 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,33 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,72 - 4,64 (м, 1H), 3,98 - 3,89 (м, 1H), 3,81 - 3,66 (м, 1H), 3,48 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,09 - 2,82 (м, 3H), 2,79 - 2,68 (м, 3H), 2,67 - 2,53 (м, 1H), 2,45 - 2,10 (м, 3H), 2,03 - 1,78 (м, 7H), 1,68 - 1,48 (м, 2H).
375	(400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 8,64 - 8,46 (м, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,17 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,93 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,69 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,39 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,27 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,14 (дд, $J_1 = 8,8$ Гц, $J_2 = 2,8$ Гц, 1H), 6,39 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,04 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,90 (кв., $J = 5,6$ Гц, 1H), 3,69 - 3,59 (м, 2H), 3,30 (т, $J = 4,8$ Гц, 2H), 3,19 - 3,08 (м, 2H), 2,76 - 2,58 (м, 6H), 2,47 - 2,31 (м, 3H), 1,91 - 1,86 (м, 1H), 1,80 - 1,64 (м, 5H), 1,59 - 1,50 (м, 2H).

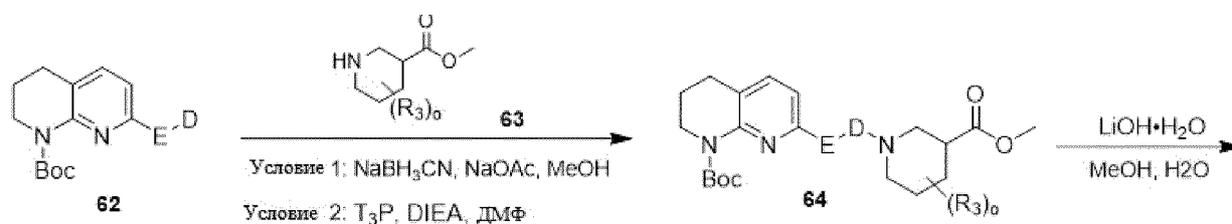
Соединение №	Данные ^1H ЯМР
376	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,28 (ушир. с, 1H), 8,09 - 8,04 (м, 2H), 7,66 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,47 (т, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,41 - 7,34 (м, 1H), 7,30 - 7,18 (м, 2H), 6,36 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,98 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 3,97 - 3,88 (м, 1H), 3,64 - 3,53 (м, 4H), 3,29 - 3,28 (м, 2H), 2,68 - 2,61 (м, 3H), 2,59 - 2,54 (м, 1H), 2,39 - 2,37 (м, 1H), 2,33 - 2,23 (м, 4H), 1,83 - 1,68 (м, 4H), 1,55 (ушир. с, 3H), 1,45 - 1,38 (м, 1H)
448	(400 МГц, CD $_3$ CN- d_3) δ 10,4 - 9,94 (м, 1H), 8,61 - 8,07 (м, 1H), 7,36 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,18 - 7,12 (м, 1H), 7,11 - 7,06 (м, 1H), 6,85 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,39 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,04 - 5,81 (м, 1H), 4,05 - 3,93 (м, 1H), 3,40 - 3,28 (м, 5H), 3,11 - 2,99 (м, 1H), 2,98 - 2,89 (м, 2H), 2,76 (с, 3H), 2,74 - 2,66 (м, 3H), 2,63 - 2,56 (м, 2H), 2,43 - 2,34 (м, 4H), 1,89 - 1,82 (м, 3H), 1,79 - 1,72 (м, 3H), 1,66 - 1,40 (м, 4H).
449	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,49 (с, 1H), 8,22 (ушир. с, 1H), 8,00 (с, 2H), 7,52 - 7,47 (м, 3H), 7,20 - 7,14 (м, 2H), 6,34 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,53 (ушир. с, 1H), 3,59 (ушир. с, 1H), 3,32 - 3,27 (м, 4H), 2,82 (ушир. с, 1H), 3,63 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,52 - 2,51 (м, 1H), 2,48 - 2,43 (м, 1H), 2,38 (ушир. с, 2H), 2,29 - 2,21 (м, 3H), 1,77 - 1,59 (м, 6H), 1,47 - 1,45 (м, 2H).
450	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,05 (с, 1H), 7,42 (дд, $J_1 = 8,4$ Гц, $J_2 = 2,0$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,46 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,34 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,41 (с, 2H), 3,39 (с, 2H), 3,29 - 3,23 (м, 4H), 3,20 - 3,14 (м, 2H), 2,92 (т, $J = 8,4$ Гц, 2H), 2,76 (с, 3H), 2,63 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,48 - 2,41 (м, 4H), 2,39 - 2,33 (м, 2H), 1,76 (д, $J = 4,4$ Гц, 2H), 1,64 - 1,55 (м, 2H), 1,52 - 1,43 (м, 2H), 1,24 - 1,16 (м, 2H).
451	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,63 (с, 2H), 8,18 (ушир. с, 1H), 7,83 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,32 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,37 (кв., $J = 6,4$ Гц, 1H), 3,60 - 3,53 (м, 1H), 3,47 - 3,40 (м, 1H), 3,25 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,83 - 2,80 (м, 1H), 2,64 - 2,52 (м, 5H), 2,46 - 2,37 (м, 3H), 2,33 - 2,26 (м, 1H), 2,19 (ушир. с, 1H), 1,76 - 1,73 (м, 4H), 1,61 - 1,58 (м, 2H), 1,45 - 1,42 (м, 2H).

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
526	(400 МГц, CDCl_3) δ 10,3 (ушир. с, 1H), 8,93 (ушир. с, 1H), 7,29 (с, 1H), 6,81 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 6,32 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,27 - 4,21 (м, 1H), 4,09 - 4,01 (м, 1H), 3,50 (с, 2H), 3,31 - 3,23 (м, 1H), 3,02 - 2,95 (м, 3H), 2,83 - 2,69 (м, 5H), 2,56 (с, 1H), 2,46 - 2,28 (м, 5H), 2,00 - 1,75 (м, 12H), 1,67 - 1,55 (м, 4H), 1,32 - 1,27 (м, 2H), 0,90 - 0,88 (м, 6H).
542	(400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,19 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,41 (дд, $J_1 = 8,4$ Гц, $J_2 = 2,0$ Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,23 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,92 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,45 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,36 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,42 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H), 3,38 (с, 1H), 3,36 (с, 1H), 3,25 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,09 - 2,95 (м, 2H), 2,93 - 2,85 (м, 3H), 2,75 (с, 3H), 2,64 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,58 - 2,52 (м, 2H), 2,48 - 2,43 (м, 1H), 2,36 - 2,19 (м, 4H), 1,78 - 1,74 (м, 2H), 1,63 - 1,55 (м, 2H), 1,46 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 1,25 - 1,16 (м, 2H).
543	(400 МГц, CDCl_3) δ 10,14 (ушир. с, 1H), 8,65 - 8,36 (м, 1H), 7,78 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,27 - 7,21 (м, 2H), 6,30 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,99 (ушир. с, 1H), 3,97 - 3,87 (м, 1H), 3,64 - 3,55 (м, 1H), 3,46 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,32 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,25 - 3,13 (м, 1H), 2,98 - 2,85 (м, 3H), 2,83 - 2,70 (м, 4H), 2,68 - 2,62 (м, 1H), 2,55 (ушир. с, 1H), 2,46 - 2,25 (м, 3H), 2,17 - 2,05 (м, 2H), 1,98 - 1,80 (м, 6H), 1,74 - 1,62 (м, 1H), 1,58 - 1,45 (м, 2H).
544	(400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,41 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,85 - 7,83 (м, 2H), 7,56 - 7,46 (м, 3H), 7,17 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,33 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,42 - 4,32 (м, 1H), 3,59 - 3,54 (м, 2H), 3,28 - 3,25 (м, 2H), 2,77 - 2,73 (м, 1H), 2,68 - 2,63 (м, 3H), 2,40 - 2,31 (м, 3H), 2,27 - 2,16 (м, 3H), 1,79 - 1,67 (м, 5H), 1,63 - 1,61 (м, 2H), 1,47 - 1,42 (м, 2H).
545	(400 МГц, CDCl_3) δ 10,3 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,43 (дд, $J_1 = 2,0$ Гц, $J_2 = 1,6$ Гц, 1H), 7,37 (дд, $J_1 = 1,2$ Гц, $J_2 = 1,6$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,23 - 7,19 (м, 1H), 6,61 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 6,28 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,46 - 4,23 (м, 1H), 3,75 - 3,71 (м, 4H), 3,47 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,87 - 2,78 (м, 2H), 2,72 (т, $J = 6,2$ Гц, 4H), 2,48 (с, 1H), 2,23 (с, 2H), 2,16 - 2,13 (м, 1H), 1,95 - 1,88 (м, 4H), 1,86 - 1,82 (м, 2H), 1,76 - 1,65 (м, 1H), 1,50 (д, $J = 12,8$ Гц, 2H).

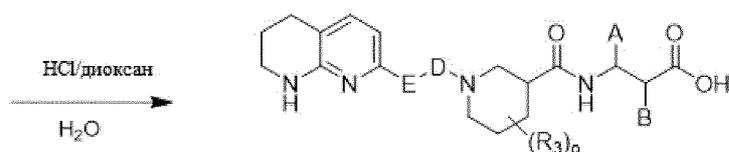
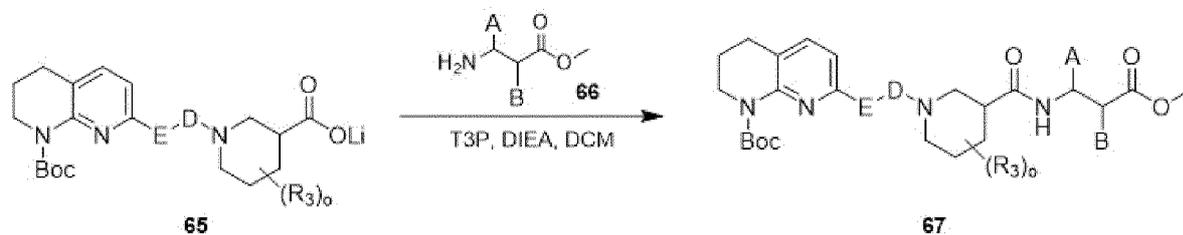
Соединение №	Данные ^1H ЯМР
546	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,07 (ушир. с, 1H), 7,68 - 7,42 (ушир. с, 1H), 7,37 - 7,26 (м, 4H), 7,24 - 7,13 (м, 3H), 6,36 - 6,30 (м, 1H), 4,13 - 4,01 (м, 2H), 3,45 - 3,21 (м, 7H), 2,79 - 2,71 (м, 1H), 2,62 (ушир. т, $J = 6,2$ Гц, 2H), 2,48 - 2,43 (м, 1H), 2,38 - 2,26 (м, 3H), 2,17 (ушир. д, $J = 4,4$ Гц, 2H), 1,80 - 1,70 (м, 4H), 1,59 (ушир. с, 2H), 1,43 (д, $J = 2,8$ Гц, 6H).
547	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 14,36 (с, 1H), 10,99 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,62 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J = 4,4$ Гц, 4H), 7,33 - 7,27 (м, 1H), 6,75 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,68 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,29 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 3,34-3,32 (м, 1H), 3,23 - 3,12 (м, 2H), 3,07 (с, 2H), 2,88 - 2,70 (м, 8H), 2,22 - 2,09 (м, 2H), 1,99 - 1,66 (м, 6H), 1,50 - 1,17 (м, 4H), 1,02 - 0,94 (м, 2H).
548	(400 МГц, CDCl_3) δ 10,17 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,66 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,25 - 7,22 (м, 1H), 6,31 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,66 (кв., $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,01 - 3,95 (м, 1H), 3,67- 3,61 (м, 1H), 3,48 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,00 - 2,71 (м, 10H), 2,58 (с, 1H), 2,31 - 2,20 (м, 3H), 2,12 - 1,80 (м, 9H), 1,57 - 1,50 (м, 2H).
549	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 14,30 (с, 1H), 10,93 (с, 1H), 8,45 (т, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,62 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,21 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,67 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,55 - 4,46 (м, 1H), 3,64 - 3,55 (м, 2H), 3,45 - 3,34 (м, 5H), 3,07 (т, $J = 9,2$ Гц, 4H), 2,92 - 2,84 (м, 4H), 2,78 - 2,70 (м, 4H), 2,17 - 2,06 (м, 2H), 2,01 - 1,95 (м, 2H), 1,92 - 1,73 (м, 5H), 1,48 - 1,36 (м, 1H).
550	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,53 - 8,33 (м, 2H), 8,04 (с, 1H), 7,58 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,36 - 7,23 (м, 4H), 7,23 - 7,16 (м, 1H), 6,65 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,32 (дд, $J_1 = 12,8$ Гц, $J_2 = 6,8$ Гц, 1H), 3,51 - 3,46 (м, 4H), 3,44 - 3,38 (м, 5H), 3,29 - 3,21 (м, 2H), 3,04 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H), 2,85 (с, 2H), 2,79 - 2,68 (м, 4H), 2,21 - 2,03 (м, 2H), 1,80 (с, 4H).
562	(400 МГц, CDCl_3) δ 9,86 (ушир. с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,28 - 8,06 (м, 2H), 7,99 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,42 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,32 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,99 - 4,92 (м, 1H), 4,11 - 3,70 (м, 3H), 3,44 (т, $J = 4,8$ Гц, 2H), 3,09 - 2,64 (м, 8H), 2,45 (ушир. с, 2H), 2,06 - 1,85 (м, 6H), 1,71 - 1,64 (м, 1H), 1,34 - 1,25 (м, 1H).

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
563	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,65 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,25 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,32 (ушир. с, 1H), 7,20 - 7,16 (м, 1H), 6,36 - 6,33 (м, 1H), 4,41 (с, 1H), 3,59 (т, $J = 4,8$ Гц, 2H), 3,27 (с, 2H), 2,80 (ушир. с, 1H), 2,67 - 2,61 (м, 3H), 2,40 - 2,32 (м, 7H), 1,77 - 1,76 (м, 4H), 1,62 - 1,59 (м, 2H), 1,47 - 1,45 (м, 2H).
564	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,51 (с, 1H), 8,42 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J = 4,0$ Гц, 2H), 7,70 (ушир. с, 1H), 7,53 - 7,49 (м, 3H), 7,13 - 7,10 (м, 2H), 6,74 (ушир. с, 1H), 6,32 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,78 (ушир. с, 1H), 3,61 - 3,54 (м, 2H), 3,49 - 3,46 (м, 2H), 3,26 (т, $J = 5,2$ Гц, 4H), 2,96 - 2,90 (м, 3H), 2,81 - 2,71 (м, 2H), 2,62 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,00 - 1,96 (м, 2H), 1,78 - 1,74 (м, 5H), 1,48 - 1,44 (м, 1H).
567	(400 МГц, ДМСО+D $_2$ O) δ 7,37 - 7,35 (м, 2H), 7,21 - 7,18 (м, 3H), 6,90 - 6,88 (м, 1H), 6,35 (дд, $J_1 = 7,2$ Гц, $J_2 = 4,4$ Гц, 1H), 4,01 (кв., $J = 6,0$ Гц, 1H), 3,56 - 3,48 (м, 1H), 3,45 - 3,37 (м, 1H), 3,35 - 3,25 (м, 3H), 2,68 - 2,62 (м, 1H), 2,53 - 2,51 (м, 3H), 2,50 - 2,47 (м, 4H), 1,81 - 1,52 (м, 8H).
588	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,25 (с, 1H), 7,22 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 7,10 - 7,02 (м, 2H), 6,65 - 6,56 (м, 2H), 6,36 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,98 (с, 1H), 3,87 (с, 1H), 3,56 - 3,50 (м, 1H), 3,47 - 3,41 (м, 1H), 3,31 - 3,18 (м, 4H), 3,13 - 2,97 (м, 3H), 2,67 - 2,69 (м, 4H), 2,45 - 2,40 (м, 3H), 2,37 - 2,27 (м, 4H), 1,80 - 1,71 (м, 4H), 1,61 - 1,43 (м, 4H).
589	(400 МГц, ДМСО- d_6 +D $_2$ O) δ 7,15 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,00 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,50 - 6,44 (м, 3H), 6,33 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,46 - 3,43 (м, 2H), 3,25 - 3,22 (м, 5H), 2,95 - 2,78 (м, 5H), 2,67 (т, $J = 6,8$ Гц, 3H), 2,60 (т, $J = 6,0$ Гц, 3H), 1,82 (с, 2H), 1,73 (т, $J = 4,8$ Гц, 2H), 1,67 - 1,65 (м, 2H), 1,52 (с, 2H).
590	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,32 (с, 1H), 7,25 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,11 - 7,02 (м, 2H), 6,71 - 6,58 (м, 2H), 6,37 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,93 (с, 1H), 3,79 (с, 1H), 3,74 - 3,65 (м, 2H), 3,31 - 3,28 (м, 2H), 3,27 - 3,23 (м, 1H), 3,13 - 3,02 (м, 3H), 2,98 - 2,91 (м, 1H), 2,70 - 2,56 (м, 5H), 2,44 - 2,32 (м, 3H), 2,28 - 2,12 (м, 3H), 1,82 - 1,74 (м, 3H), 1,72 - 1,58 (м, 3H), 1,55 - 1,41 (м, 2H).

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
591	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,35 (ушир. с, 1H), 7,82 (д, $J = 4,4$ Гц, 1H), 7,27 - 7,21 (м, 1H), 7,11 - 6,99 (м, 2H), 6,40 - 6,34 (м, 1H), 5,26 - 5,17 (м, 1H), 3,81 - 3,76 (м, 2H), 3,68 - 3,63 (м, 2H), 3,48 - 3,42 (м, 2H), 3,30 (т, $J = 4,8$ Гц, 2H), 3,18 - 3,13 (м, 1H), 2,97 - 2,91 (м, 3H), 2,65 (т, $J = 5,6$ Гц, 3H), 2,45 - 2,38 (м, 2H), 2,33 - 2,13 (м, 3H), 1,82 - 1,74 (м, 3H), 1,71 - 1,57 (м, 3H), 1,56 - 1,41 (м, 2H).
592	(400 МГц, ДМСО- d_6 +D $_2$ O) δ 7,23 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,01 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 6,51 - 6,46 (м, 2H), 6,37 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,70 - 3,69 (м, 1H), 3,62 - 3,57 (м, 2H), 3,28 - 3,21 (м, 3H), 3,04 - 2,86 (м, 4H), 2,64 - 2,54 (м, 6H), 2,45 - 2,33 (м, 5H), 1,83 - 1,49 (м, 8H).
593	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,29 (ушир. с, 1H), 7,81 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,10 - 7,03 (м, 1H), 6,97 - 6,91 (м, 1H), 6,37 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,29 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 3,90 - 3,83 (м, 2H), 3,50 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,43 - 3,41 (м, 2H), 3,30 - 3,27 (м, 2H), 3,02 - 2,90 (м, 4H), 2,64 (т, $J = 6,4$ Гц, 3H), 2,41 (ушир. с, 2H), 2,35 - 2,24 (м, 3H), 1,81 - 1,72 (м, 4H), 1,64 - 1,50 (м, 3H), 1,48 - 1,40 (м, 1H).



D = CHO или COOH



68

Схема 14

Фиг. 7

[0542] На фигуре 7, схеме 14 выше, проиллюстрирован общий синтез соединений общей формулы **68**.

Получение соединения 64

[0543] **Условие 1:** К раствору соединения **62** (1,00 экв.) и соединения **63** (1,1 экв.) в MeOH добавляли NaOAc (2,00 экв.) и AcOH (0,200 экв.) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем добавляли NaBH₃CN (2,00 экв.) и смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли H₂O, экстрагировали этилацетатом и промывали насыщенным солевым раствором. Органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ТСХ или посредством флэш-хроматографии на силикагеле или посредством препаративной ВЭЖХ с получением соединения **64**.

[0544] **Условие 2:** К раствору карбоновая кислота **62** (1,00 экв.) в ДМФ добавляли соединение **63** (1,05 экв.), ТЗР (1,50 экв.) и DIEA (3,00 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением соединения **64**.

Получение соединения 65

[0545] К раствору соединения **64** (1,00 экв.) в MeOH добавляли раствор LiOH•H₂O (2,00 экв.) в H₂O (0,500 мл), затем смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия смесь концентрировали с получением остатка, содержащего соединение **65**.

Получение соединения 67

[0546] К раствору соединения **65** (1,00 экв.) в ДМФ добавляли ТЗР (1,50 экв.), сложный аминоэфир **66** (1,20 экв.) и DIEA (3,00 экв.), затем смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия смесь фильтровали и остаток очищали посредством препаративной ТСХ или посредством флэш-хроматографии на силикагеле или посредством препаративной ВЭЖХ с получением соединения **67**.

Получение соединения 68

[0547] Соединение **67** (1,00 экв.) растворяли в растворе HCl/диоксан, затем смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия

реакционную смесь концентрировали с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле или посредством препаративной ВЭЖХ с получением соединения **68**.

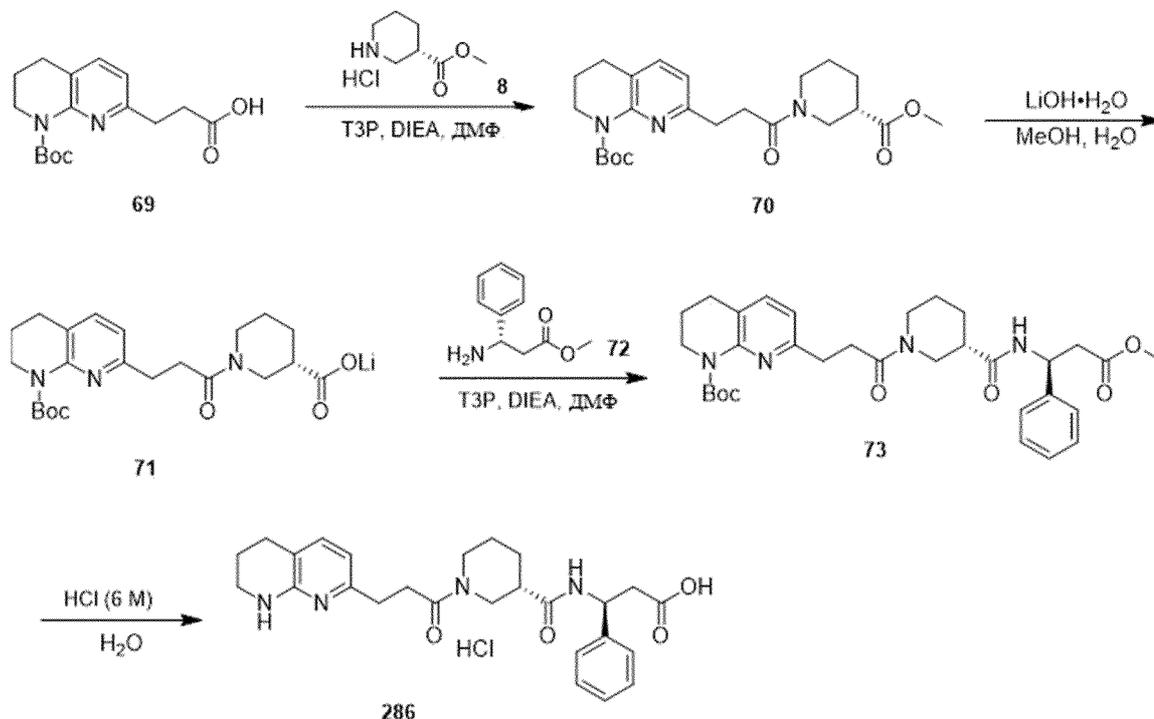


Схема 15

[0548] На схеме 15 выше проиллюстрирован синтез соединения **286** и представлено в качестве примера получение соединений общей формулы **68**, показанной на фиг. 7, схеме 14.

Получение соединения **70**

[0549] К раствору соединения **69** (200 мг, 653 мкмоль, 1,00 экв.) в ДМФ (2,00 мл) добавляли соединение **8** (123 мг, 685 мкмоль, 1,05 экв., HCl), T3P (623 мг, 979 мкмоль, 582. мкл, 50,0% чистота, 1,50 экв.) и DIEA (253 мг, 1,96 ммоль, 341 мкл, 3,00 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат очищали посредством препаративной ВЭЖХ, колонка: Phenomenex Gemini NX - C18 (75 * 30 мм * 3 мкм); подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; В%: 28% - 58%, 8 мин, с получением соединения **70** (80,0 мг, 185 мкмоль, выход 28,4%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (M+H)⁺: 432,3.

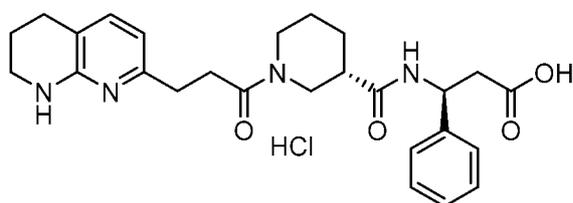
Получение соединения **71**

[0550] К раствору соединения **70** (80,0 мг, 185 мкмоль, 1,00 экв.) в MeOH (1,00 мл) добавляли раствор LiOH·H₂O (15,6 мг, 371 мкмоль, 2,00 экв.) в H₂O (0,500 мл) и потом смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **71** (78,0 мг, 184 мкмоль, выход 99,1%, Li) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (M+H)⁺: 418,5.

Получение соединения **73**

[0551] К раствору соединения **71** (78,0 мг, 184 мкмоль, 1,00 экв., Li) в ДМФ (1,50 мл) добавляли ТЗР (175 мг, 276 мкмоль, 164 мкл, 50,0% чистота, 1,50 экв.), а также соединение **72** (47,6 мг, 221 мкмоль, 1,20 экв., HCl) и DIEA (71,3 мг, 551 мкмоль, 96,0 мкл, 3,00 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов, концентрировали и остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.) - ACN]; В%: 35% - 65%, 10 мин) с получением соединения **73** (40,0 мг, 69,1 мкмоль, выход 37,6%) в виде твердого вещества серовато белого цвета. ЖХ-МС (M+H)⁺: 579,5.

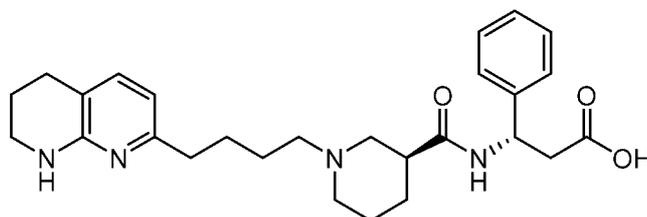
Пример 86: гидрохлорид (S)-3-фенил-3-((S)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропаноил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановой кислоты (286)



286

[0552] Соединение **73** (40,0 мг, 69,1 мкмоль, 1,00 экв.) растворяли в растворе HCl (6,00 M, 2,00 мл, 174 экв.) и смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Реакционную смесь затем концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl) - ACN]; В%: 14% - 34%, 7 мин) с получением соединения **286** (21,52 мг, 43,0 мкмоль, выход 62,1%, чистота 99,9%, HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, T = 80°C) δ 8,14 (ушир. с, 1H), 8,07 - 8,04 (м, 1H), 7,57 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,33 - 7,30 (м, 4H), 7,24 - 7,22 (м, 1H), 6,61 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 5,24 - 5,19 (м, 1H), 3,89 - 3,87 (м, 1H), 3,44 (т, J = 5,6 Гц, 4H), 2,90 - 2,88 (м, 3H), 2,82 - 2,81 (м, 2H), 2,76 - 2,69 (м, 5H), 1,87 - 1,84 (м, 3H), 1,71 - 1,67 (м, 2H), 1,39 - 1,37 (м, 1H); ЖХ-МС (M+H)⁺: 466,5.

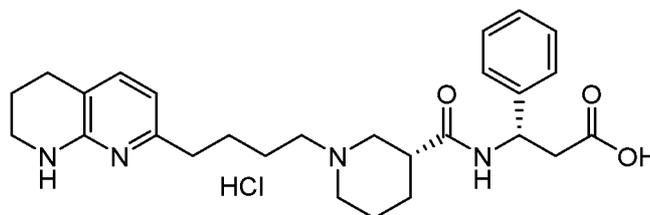
Пример 87: (S)-3-фенил-3-((S)-1-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота (294)



287

[0553] Соединение **287** получали способом, проиллюстрированным на схеме 14, фиг. 7. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 14,2 (ушир. с, 1H), 12,3 (ушир. с, 1H), 10,7 (ушир. с, 1H), 8,76 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 8,02 (ушир. с, 1H), 7,59 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,32 - 7,31 (м, 4H), 7,26 - 7,23 (м, 1H), 6,62 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,16 - 5,12 (м, 1H), 3,41 - 3,40 (м, 3H), 3,03 (ушир. с, 2H), 2,87 - 2,81 (м, 3H), 2,73 - 2,66 (м, 6H), 2,82 - 1,68 (м, 10H), 1,44 (ушир. с, 1H); ЖХ-МС (M+H) $^+$: 465,5.

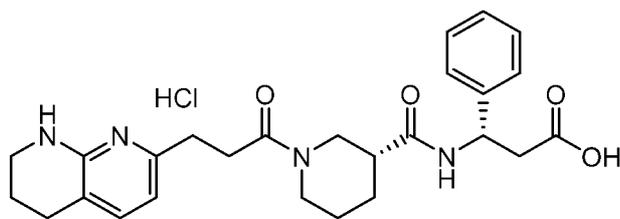
Пример 88: гидрохлорид (S)-3-фенил-3-((R)-1-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановой кислоты (288)



288

[0554] Соединение **288** получали способом, проиллюстрированным на схеме 14, фиг. 7. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 14,09 (с, 1H), 10,62 (ушир.с, 1H), 8,76 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,61 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,33 - 7,29 (м, 4H), 7,24 - 7,20 (м, 1H), 6,64 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,18 - 5,11 (м, 1H), 3,42 (с, 3H), 3,05 (ушир.с, 2H), 2,94 - 2,88 (м, 2H), 2,78 - 2,62 (м, 7H), 2,52 - 2,51 (м, 1H), 1,93 - 1,86 (м, 2H), 1,83 - 1,77 (м, 3H), 1,76 - 1,67 (м, 4H), 1,34 - 1,30 (м, 1H); ЖХ-МС (M+H) $^+$: 465,3.

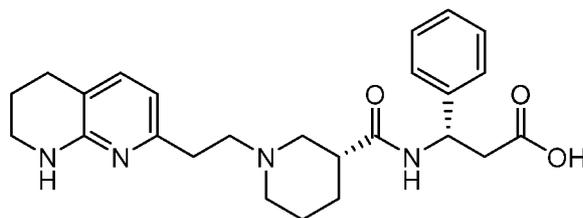
Пример 89: гидрохлорид (S)-3-фенил-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропаноил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановой кислоты (289)



289

[0555] Соединение **289** получали способом, проиллюстрированным на схеме 14, фиг. 7. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,99 - 13,79 (м, 1H), 8,50 (дд, $J_1 = 28,0$ Гц, $J_2 = 8,4$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J = 16,8$ Гц, 1H), 7,60 - 7,57 (м, 1H), 7,31 - 7,28 (м, 4H), 7,25 - 7,20 (м, 1H), 6,66 - 6,22 (м, 1H), 5,16 (кв., $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,34 - 4,31 (м, 1H), 4,09 (д, $J = 12,0$ Гц, 1H), 3,82 - 3,75 (м, 2H), 3,16 - 3,08 (м, 1H), 2,96 - 2,78 (м, 4H), 2,73 - 2,62 (м, 6H), 1,86 - 1,42 (м, 6H); ЖХ-МС (M+H) $^+$: 465,3.

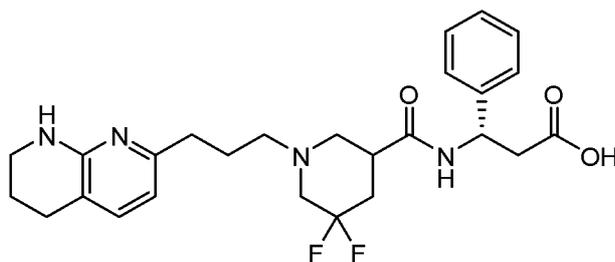
Пример 90: (S)-3-фенил-3-((R)-1-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)ethyl)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота (**290**)



290

[0556] Соединение **290** получали способом, проиллюстрированным на схеме 14, фиг. 7. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ 9,94 (ушир. с, 2H), 7,38 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,29 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,21 - 7,13 (м, 2H), 6,24 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,39 - 5,34 (м, 1H), 3,43 - 3,34 (м, 2H), 3,07 (ушир. с, 1H), 2,94 - 2,87 (м, 1H), 2,85 - 2,72 (м, 4H), 2,68 (т, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2,65 - 2,39 (м, 4H), 2,15 - 1,49 (м, 2H), 1,89 - 1,83 (м, 2H), 1,78 - 1,71 (м, 1H), 1,59 - 1,50 (м, 2H); ЖХ-МС (M+H) $^+$: 437,4.

Пример 91: (3S)-3-(5,5-дифтор-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)-3-фенилпропановая кислота (**291**)



291

[0557] Соединение **291** получали в соответствии со способом, проиллюстрированным на схеме 14, фиг. 7, и рацемат разделяли обычными способами.

[0558] **291-А**: $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 11,3 - 10,6 (м, 1H), 9,13 (с, 1H), 7,42 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,35 - 7,28 (м, 2H), 7,25 - 7,18 (м, 2H), 6,27 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,36 - 5,19 (м, 1H), 3,51 - 3,33 (м, 3H), 2,99 - 2,86 (м, 1H), 2,85 - 2,76 (м, 4H), 2,74 - 2,64 (м, 3H), 2,60 - 2,43 (м, 3H), 2,26 - 2,04 (м, 4H), 1,93 - 1,84 (м, 2H), 1,75 - 1,63 (м, 1H); **ЖХ-МС** ($\text{M}+\text{H}^+$): 487,4.

[0559] **291-В**: $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 10,7 (с, 1H), 9,43 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,27 - 7,20 (м, 3H), 7,15 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,26 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,40 - 5,26 (м, 1H), 3,40 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,03 - 2,97 (м, 1H), 2,95 - 2,87 (м, 2H), 2,86 - 2,82 (м, 3H), 2,68 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,63 - 2,54 (м, 3H), 2,49 - 2,42 (м, 2H), 2,15 - 1,94 (м, 3H), 1,92 - 1,81 (м, 3H); **ЖХ-МС** ($\text{M}+\text{H}^+$): 487,3.

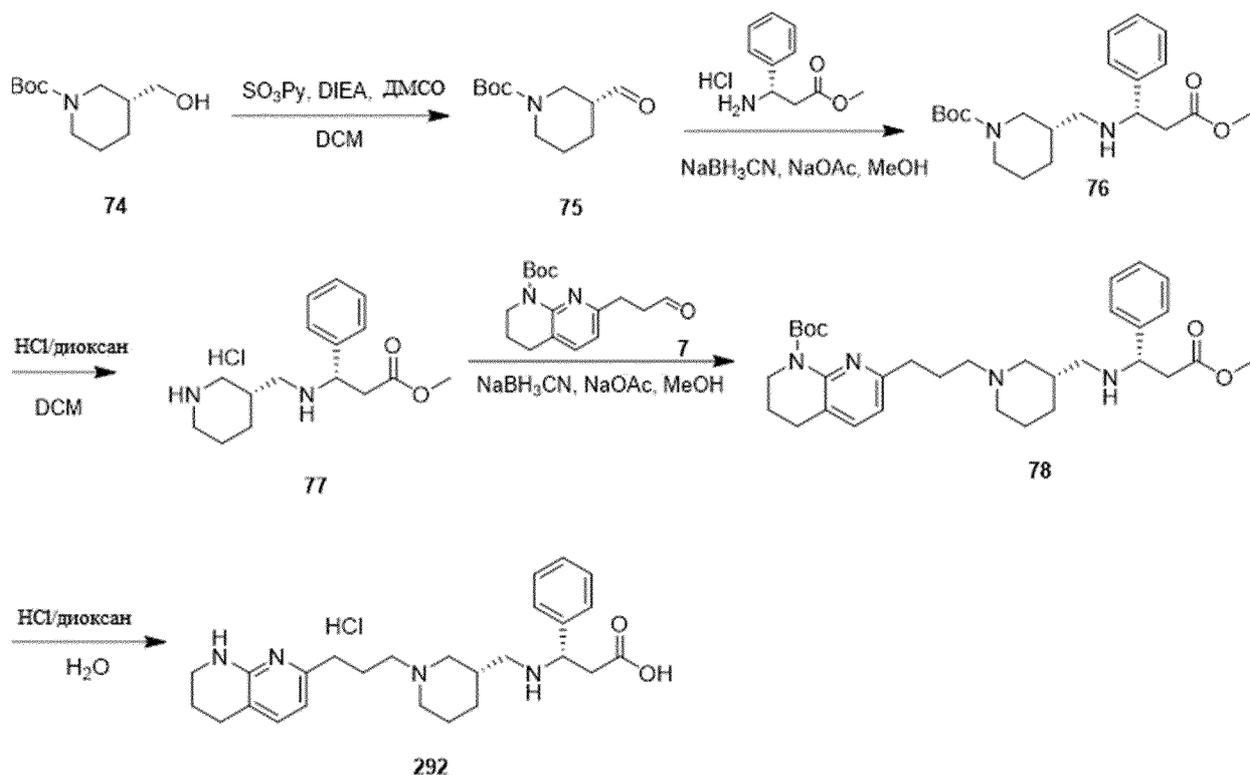


Схема 16

[0560] На схеме 16 проиллюстрирован синтез соединения **292**.

Получение соединения 75

[0561] К раствору соединения **74** (1,00 г, 4,64 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (10,0 мл) добавляли ДМСО (1,09 г, 13,9 ммоль, 1,09 мл, 3,00 экв.), DIEA (1,80 г, 13,9 ммоль, 2,43 мл, 3,00 экв.) и SO₃Py (2,22 г, 13,9 ммоль, 3,00 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь промывали насыщенным раствором лимонной кислоты (**20,0 мл * 3**), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением соединения **75** (1,50 г, неочищенное, выход 72%) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,59 (с, 1H), 3,85 - 3,04 (м, 4H), 2,49 - 2,42 (м, 1H), 1,90 - 1,82 (м, 1H), 1,70 - 1,46 (м, 2H), 1,38 (с, 9H), 1,30 - 1,25 (м, 1H).

Получение соединения 76

[0562] К раствору соединения **75** (1,20 г, 5,63 ммоль, 1,00 экв.) и метил (S)-3-амино-3-фенилпропаноат (1,46 г, 6,75 ммоль, 1,20 экв., HCl) в MeOH (15,0 мл) добавляли AcONa (600 мг, 7,31 ммоль, 1,30 экв.) и NaBH₃CN (707 мг, 11,2 ммоль, 2,00 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили добавлением **воды (10,0 мл)** при 0°C, и затем экстрагировали этилацетатом (**20,0 мл * 3**). Объединенные органические слои промывали **насыщенным соевым раствором (30,0 мл)**, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, Петролейный эфир:этилацетат = 1:0 - 0:1, Петролейный эфир:этилацетат = 1:1, R_f = 0,40). Соединение **76** (0,380 г, 1,01 ммоль) получали в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,35 - 7,26 (м, 4H), 7,24 - 7,20 (м, 1H), 3,96 - 3,75 (м, 2H), 3,34 - 3,62 (м, 1H), 3,63 (с, 3H), 3,30 - 3,14 (м, 1H), 2,80 - 2,63 (м, 2H), 2,58 - 2,52 (м, 1H), 2,20 - 2,07 (м, 2H), 1,75 - 1,62 (м, 1H), 1,55 - 1,46 (м, 1H), 1,38 (с, 2H), 1,37 (с, 9H), 1,28 - 1,21 (м, 1H), 1,10 - 0,94 (м, 1H); ЖХ-МС (M+H)⁺: 377,3.

Получение соединения 77

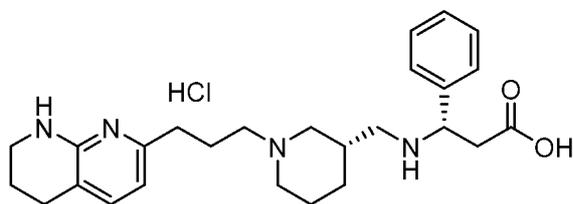
[0563] К раствору соединения **76** (150 мг, 398 мкмоль, 1,00 экв.) в DCM (2,00 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4,00 M, 99,6 мкл, 1,00 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с

получением соединения **77** (124 мг, неочищенное, выход 92,0%, HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (M+H)⁺: 277,3.

Получение соединения **78**

[0564] К раствору соединения **77** (100 мг, 320 мкмоль, 1,06 экв., HCl) в MeOH (2,00 мл) добавляли AcONa (32,2 мг, 392 мкмоль, 1,30 экв.), NaBH₃CN (19,0 мг, 301 мкмоль, 1,00 экв.) и соединение **7** (87,6 мг, 301 мкмоль, 1,00 экв.). Реакционную смесь гасили добавлением воды (2,00 мл) при 0°C, и затем экстрагировали этилацетатом (5,00 мл * 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (5,00 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (основное условие, колонка: Phenomenex Gemini-NX C18 75 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 40% - 70%, 8 мин) с получением соединения **78** (50,0 мг, 90,8 мкмоль, 30,1% выход) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (M+H)⁺: 551,6.

Пример 92: гидрохлорид (S)-3-фенил-3-(S)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-ил)метил)амино)пропановой кислоты (292)



292

[0565] К раствору соединения **78** (40,0 мг, 72,6 мкмоль, 1,00 экв.) в H₂O (1,00 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4,00 M, 1,45 мл, 80,0 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали предварительной ВЭЖХ с получением соединения **292** (29,36 мг, 60,0 мкмоль, выход 82,6%, чистота 96,7%, HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 14,3 (с, 1H), 10,9 (с, 1H), 10,1 (с, 1H), 9,75 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,72 - 7,58 (м, 3H), 7,46 - 7,35 (м, 3H), 6,70 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,52 (с, 1H), 3,69 (д, *J* = 10,8 Гц, 2H), 3,42 - 3,25 (м, 2H), 3,17 - 2,90 (м, 4H), 2,87 - 2,54 (м, 7H), 2,45 - 2,29 (м, 2H), 2,22 - 2,09 (м, 2H), 2,01 - 1,63 (м, 5H), 1,10 - 0,95 (м, 1H); ЖХ-МС (M+H)⁺: 437,2.

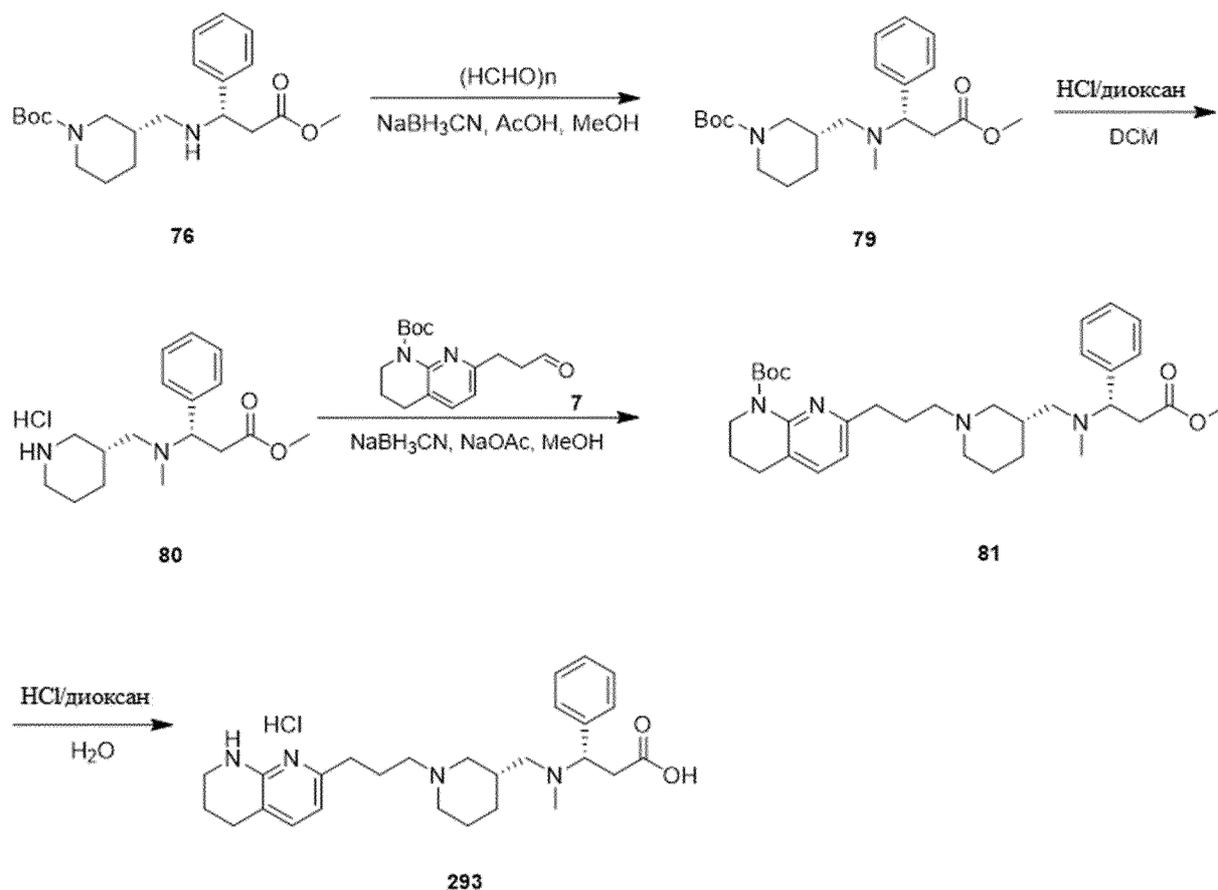


Схема 17

[0566] Схема 17 иллюстрирует синтез соединения **293**.

Получение соединения **79**

[0567] К раствору соединения **76** (0,250 г, 664 мкмоль, 1,00 экв.) в MeOH (4,00 мл) добавляли HCHO (23,9 мг, 797 мкмоль, 21,9 мкл, 1,20 экв.), NaBH₃CN (83,5 мг, 1,33 ммоль, and AcOH (399 μg, 6,64 мкмоль, 0,380 мкл, 0,0100 экв.). Реакционную смесь гасили добавлением воды (4,00 мл) при 0°C, и затем экстрагировали этилацетатом (5,00 мл * 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (5,00 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (SiO₂, Петролейный эфир:этилацетат = 1:1, R_f = 0,60) с получением соединения **79** (160 мг, неочищенное) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,36 - 7,22 (м, 5H), 4,10 - 4,00 (м, 1H), 3,88 (д, *J* = 12,2 Гц, 1H), 3,76 (д, *J* = 12,8 Гц, 1H), 3,56 (с, 3H), 2,99 (кв., *J* = 8,4 Гц, 1H), 2,78 - 2,62 (м, 2H), 2,40 - 2,22 (м, 1H), 2,09 (д, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,00 (с, 3H), 1,71 - 1,60 (м, 1H), 1,57 - 1,45 (м, 2H), 1,38 (с, 9H), 1,33- 1,21 (м, 1H), 1,07- 0,92 (м, 1H).

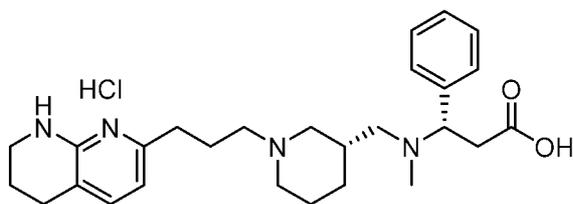
Получение соединения 80

[0568] К раствору соединения **79** (130 мг, 333 мкмоль, 1,00 экв.) в DCM (1,00 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4,00 М, 5,83 мл, 70,0 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов, концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **80** (109 мг, неочищенное, выход 96,8%, HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (M+H)⁺: 291,1,

Получение соединения 81

[0569] К раствору соединения **80** (108 мг, 330 мкмоль, 1,00 экв., HCl) в MeOH (2,00 мл) добавляли AcONa (32,5 мг, 396 мкмоль, 1,20 экв.), NaBH₃CN (41,5 мг, 661 мкмоль, 2,00 экв.) и соединение **7** (106 мг, 363 мкмоль, 1,10 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды (3,00 мл) при 0°C, и затем экстрагировали этилацетатом (4,00 мл * 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (4,00 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (нейтральное состояние; колонка: Waters Xbridge 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃) - ACN]; В%: 52% - 82%, 10 мин). Соединение **81** (91,0 мг, 92,5 мкмоль, выход 27,9%, чистота 57,4%) получали в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (M+H)⁺: 565,6.

Пример 93: Получение гидрохлорида (S)-3-(метил(((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-ил)метил)амино)-3-фенилпропановой кислоты (293)



293

[0570] К раствору соединения **81** (81,0 мг, 143 мкмоль, 1,00 экв.) в H₂O (1,00 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4,00 М, 2,51 мл, 70,0 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 4 часов, концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (условие HCl; 3_Phenomenex Luna C18 75 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl) - CAN]; В%: 4% - 24%, 7 мин) с получением соединения **293** (56,5 мг, 110 мкмоль) в виде масла светло-желтого цвета. ¹H

ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 14,6 - 14,2 (м, 1H), 11,3 - 11,0 (м, 1H), 10,8 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,78 - 7,65 (м, 2H), 7,62 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,52 - 7,42 (м, 3H), 6,79 - 6,60 (м, 1H), 4,75 (с, 1H), 4,20 - 4,11 (м, 1H), 3,50 - 3,35 (м, 4H), 3,34 - 2,90 (м, 5H), 2,85 - 2,50 (м, 10H), 2,30 - 2,05 (м, 2H), 1,95 - 1,65 (м, 5H), 1,18 - 0,94 (м, 1H); **ЖХ-МС** (M+H)⁺: 451,3.

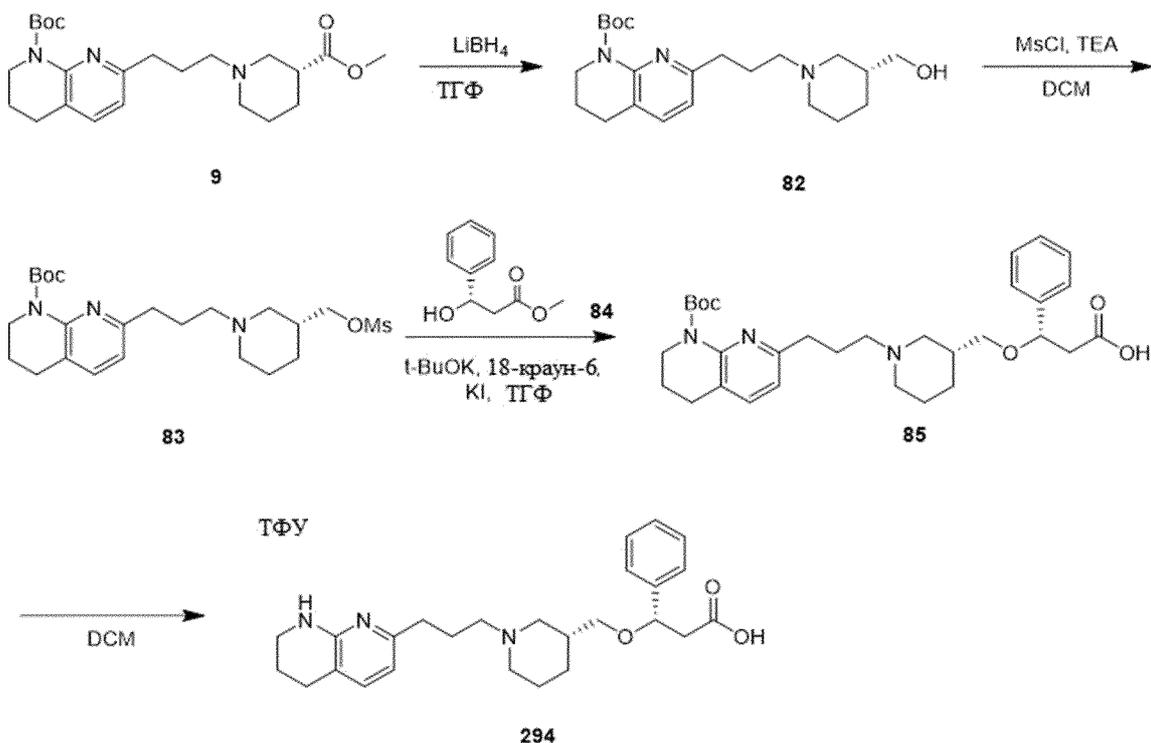


Схема 18

[0571] На схеме 18 проиллюстрирован синтез соединения **294**.

Получение соединения **82**

[0572] К раствору соединения **9** (1,20 г, 2,87 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (15,0 мл) добавляли LiBH₄ (4 М, 934 мкл, 1,30 экв.) при 0°C в атмосфере Н₂. Смесь перемешивали при 25°C в течение 5 часов, гасили 40,0 мл насыщенного раствора NH₄Cl при 10°C, экстрагировали этилацетатом (40,0 мл * 3) и объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором 20,0 мл, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток непосредственно применяли на следующей стадии без какой-либо очистки. Соединение **82** (1,10 г, неочищенное) получали в виде масла желтого цвета. **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,44 - 7,38 (м, 1H), 6,93 - 6,86 (м, 1H), 3,64 - 3,58 (м, 4H), 3,27 - 3,08 (м, 2H), 2,94 (д, $J = 11,6$ Гц, 1H), 2,87 - 2,74 (м, 2H), 2,69 (т, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2,59 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H),

2,44 - 2,21 (м, 2H), 2,18 - 2,10 (м, 2H), 1,85 - 1,74 (м, 4H), 1,69 - 1,54 (м, 2H), 1,44 (с, 9H); ЖХ-МС (M+H)⁺: 390,4.

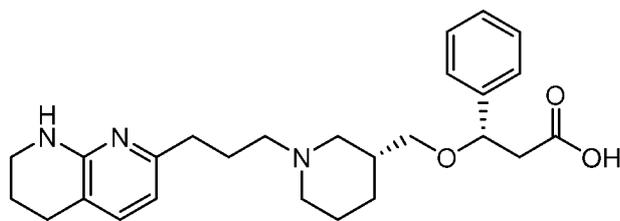
Получение соединения 83

[0573] К раствору соединения **82** (1,10 г, 2,82 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (20,0 мл) добавляли метансульфонилхлорид (MsCl) (647 мг, 5,65 ммоль, 437 мкл, 2,00 экв.) и TEA (857 мг, 8,47 ммоль, 1,18 мл, 3,00 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов, гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (30,0 мл), экстрагировали DCM (30,0 мл * 3). Then объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток непосредственно применяли на следующей стадии без какой-либо очистки. Соединение **83** (1,20 г, неочищенное) получали в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,34 - 7,28 (м, 1H), 6,87 - 6,81 (м, 1H), 4,14 - 3,98 (м, 2H), 3,78 - 3,74 (м, 2H), 3,08 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 3,05 - 3,01 (м, 3H), 2,95 - 2,86 (м, 2H), 2,84 - 2,71 (м, 5H), 2,51 - 2,19 (м, 4H), 1,98 - 1,84 (м, 4H), 1,80 - 1,65 (м, 3H), 1,56 - 1,52 (м, 9H); ЖХ-МС (M+H)⁺: 468,5.

Получение соединения 85

[0574] К раствору соединения **83** (130 мг, 721 мкмоль, 1,00 экв.) и соединение **84** (304 мг, 649 мкмоль, 0,900 экв.) в ТГФ (10,0 мл) добавляли трет-бутоксид калия (t-BuOK) (89,0 мг, 794 мкмоль, 1,10 экв.), 18-краун-6 (153 мг, 577 мкмоль, 0,800 экв.), KI (35,9 мг, 216 мкмоль, 0,300 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 4 часов, разбавляли H₂O (20,0 мл) и экстрагировали EtOAc (20,0 мл * 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 49% - 79%, 9 мин) с получением соединения **85** (15,0 мг, 27,9 мкмоль, выход 3,87%) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (M+H)⁺: 538,5

Пример 94: (S)-3-фенил-3-(((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-ил)метилокси)пропановая кислота (294)



294

[0575] К раствору соединения **85** (10,0 мг, 18,6 мкмоль, 1,00 экв.) в DCM (0,500 мл) добавляли TFA (154 мг, 1,35 ммоль, 0,100 мл, 72,6 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов, доводили pH примерно до значения, составляющего 7, с помощью насыщенного раствора NaHCO₃ при 0°C, разбавляли H₂O (10,0 мл) и экстрагировали DCM (15,0 мл * 3). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; В%: 31% - 64%, 9 мин) с получением соединения **294** (4,10 мг, 8,79 мкмоль, выход 47,3%) в виде смолы желтого цвета. **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,35 - 7,28 (м, 4H), 7,26 - 7,18 (м, 1H), 7,02 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,25 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,19 (с, 1H), 5,55 - 5,47 (м, 1H), 4,93 (т, *J* = 6,8 Гц, 1H), 3,95 - 3,81 (м, 2H), 3,24 - 3,19 (м, 2H), 2,79 (ушир.с, 2H), 2,65 - 2,55 (м, 4H), 2,42 (т, *J* = 8,0 Гц, 3H), 2,11 - 1,96 (м, 1H), 1,84 (ушир.с, 2H), 1,78 - 1,70 (м, 4H), 1,66 - 1,53 (м, 2H), 1,51 - 1,38 (м, 1H), 1,06 - 0,88 (м, 1H); **ЖХ-МС (M+H)⁺**: 438,4,

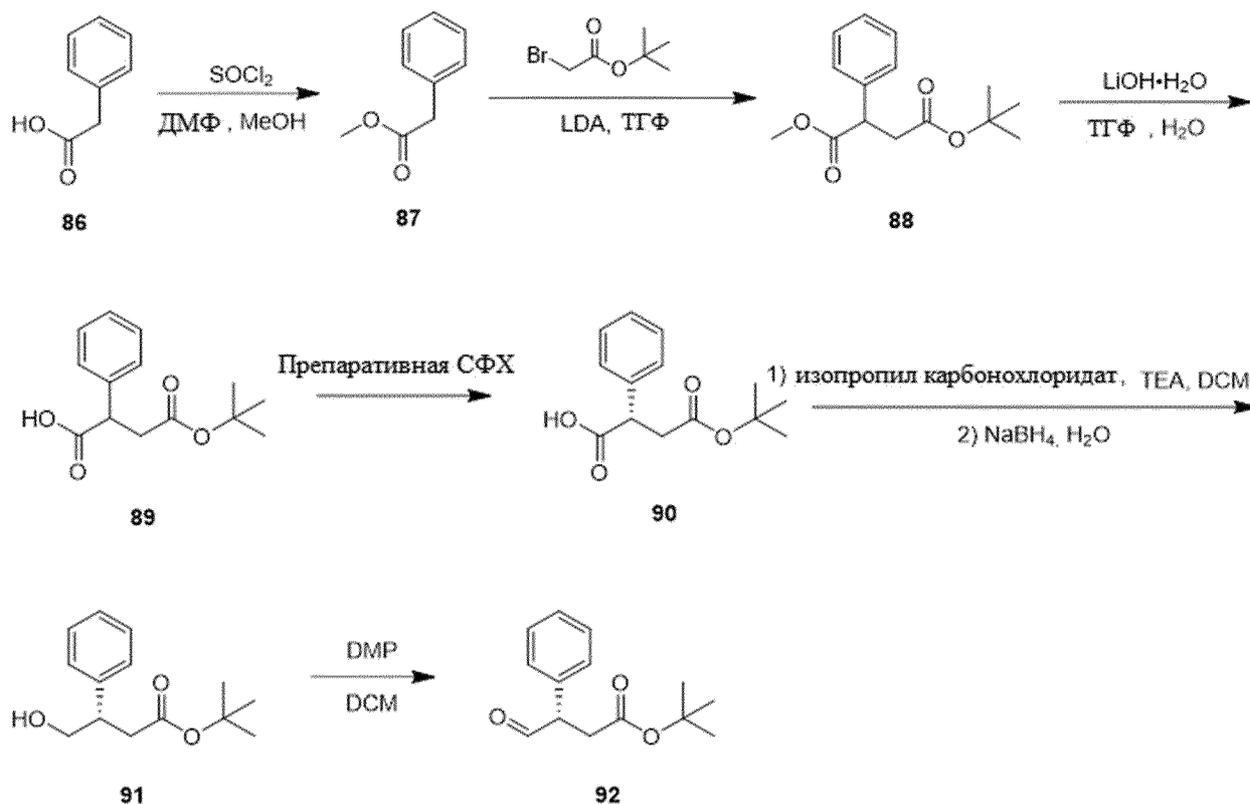


Схема 19

[0576] Схема 19 иллюстрирует синтез промежуточного соединения **92**.

Получение соединения **87**

[0577] К раствору соединения **86** (15,0 г, 110 ммоль, 13,9 мл, 1,00 экв.) в MeOH (50,0 мл) добавляли SOCl_2 (26,2 г, 220 ммоль, 16,0 мл, 2,00 экв.) при 0°C . Затем добавляли ДМФ (805 мг, 11,0 ммоль, 848 мкл, 0,100 экв.) и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов, концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением соединения **87** (12,0 г, 79,9 ммоль, выход 72,5%) в виде масла желтого цвета. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7,33 - 7,29 (м, 2H), 7,25 - 7,24 (м, 3H), 3,67 (с, 3H), 3,62 - 3,61 (м, 2H); ЖХ-МС (M+H)^+ : 151,1.

Получение соединения **88**

[0578] К раствору соединения **87** (5,00 г, 33,3 ммоль, 4,67 мл, 1,00 экв.) в ТГФ (50,0 мл) добавляли по каплям диизопропиламид лития (LDA) (2,00 М, 18,3 мл, 1,10 экв.) при -78°C в атмосфере H_2 , смесь перемешивали при -78°C в течение 2 часов, затем добавляли по каплям трет-бутил 2-бромацетат (7,14 г, 36,6 ммоль, 5,41 мл, 1,10 экв.). Потом смесь перемешивали при -78°C в течение еще 2 часов, добавляли насыщенный раствор NH_4Cl (30,0 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (30,0 мл * 3). Объединенные

органические экстракты промывали H_2O (50,0 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) с получением соединения **88** (5,00 г, 18,9 ммоль, выход 56,8%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,33 - 7,28 (м, 5H), 4,03 (дд, $J_1 = 10,0$ Гц, $J_2 = 5,6$ Гц, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,12 (дд, $J_1 = 16,8$ Гц, $J_2 = 10,4$ Гц, 1H), 2,61 (дд, $J_1 = 16,4$ Гц, $J_2 = 5,6$ Гц, 1H), 1,41 (с, 9H).

Получение соединения 89

[0579] К раствору соединения **88** (5,00 г, 18,9 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (50,0 мл) добавляли раствор $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1,59 г, 37,8 ммоль, 2,00 экв.) в H_2O (10,0 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали, разбавляли H_2O (30,0 мл) и экстрагировали EtOAc (30,0 мл * 2). Значение pH водной фазы доводили приблизительно до 4 добавлением раствора HCl (1,00 М), который затем снова экстрагировали EtOAc (50,0 мл * 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (50,0 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением соединения **89** (4,00 г, 16,0 ммоль, неочищенное) в виде масла желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,34 - 7,30 (м, 5H), 4,05 (дд, $J_1 = 10,0$ Гц, $J_2 = 5,2$ Гц, 1H), 3,09 (дд, $J_1 = 16,8$ Гц, $J_2 = 10,0$ Гц, 1H), 2,63 (дд, $J_1 = 16,8$ Гц, $J_2 = 5,6$ Гц, 1H), 1,40 (с, 9H); ЖХ-МС (M-H)⁺: 249,2.

Получение соединения 90

[0580] Стереоизомеры соединения **89** разделяли препаративной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ IPA]; В%: 30% - 30%, 2,0; 40 мин). Получали соединение **90** (900 мг, 3,60 ммоль, выход 45,0%) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС: (M-H)⁺: 249,1

Получение соединения 91

[0581] К раствору соединения **90** (900 мг, 3,60 ммоль, 1,00 экв.) и изопропилкарбонхлоридат (485 мг, 3,96 ммоль, 549 мкл, 1,10 экв.) в DCM (10,0 мл) добавляли TEA (364 мг, 3,60 ммоль, 500 мкл, 1,00 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, добавляли раствор H_2O (30,0 мл) и смесь экстрагировали DCM (20,0 мл * 3). Объединенные органические экстракты промывали H_2O (30,0 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ТСХ (Петролейный эфир:этилацетат = 5:1) с получением соединения **91** (500 мг, 2,12 ммоль, выход 59,3%) в виде масла светло-желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц,

CDCl_3) δ 7,33 - 7,31 (м, 2H), 7,27 - 7,23 (м, 3H), 3,79 - 3,76 (м, 2H), 3,35 - 3,28 (м, 1H), 2,73 (дд, $J_1 = 15,2$ Гц, $J_2 = 7,6$ Гц, 1H), 2,58 (дд, $J_1 = 15,2$ Гц, $J_2 = 7,6$ Гц, 1H), 1,35 (с, 9H).

Получение соединения 92

[0582] К раствору соединения **91** (200 мг, 846 мкмоль, 1,00 экв.) в DCM (5,00 мл) добавляли DMP (467 мг, 1,10 ммоль, 341 мкл, 1,30 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, добавляли раствор 20,0% Na_2SO_3 (20,0 мл) и смесь экстрагировали DCM (20,0 мл * 3). Объединенные органические экстракты промывали H_2O (20,0 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением соединения **92** (180 мг, неочищенное) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,71 (с, 1H), 7,40 - 7,36 (м, 2H), 7,34 - 7,32 (м, 1H), 7,22 - 7,20 (м, 2H), 4,09 (дд, $J_1 = 8,4$ Гц, $J_2 = 2,0$ Гц, 1H), 3,07 (дд, $J_1 = 16,4$ Гц, $J_2 = 8,4$ Гц, 1H), 2,56 (дд, $J_1 = 16,4$ Гц, $J_2 = 10,0$ Гц, 1H), 1,40 (с, 9H).

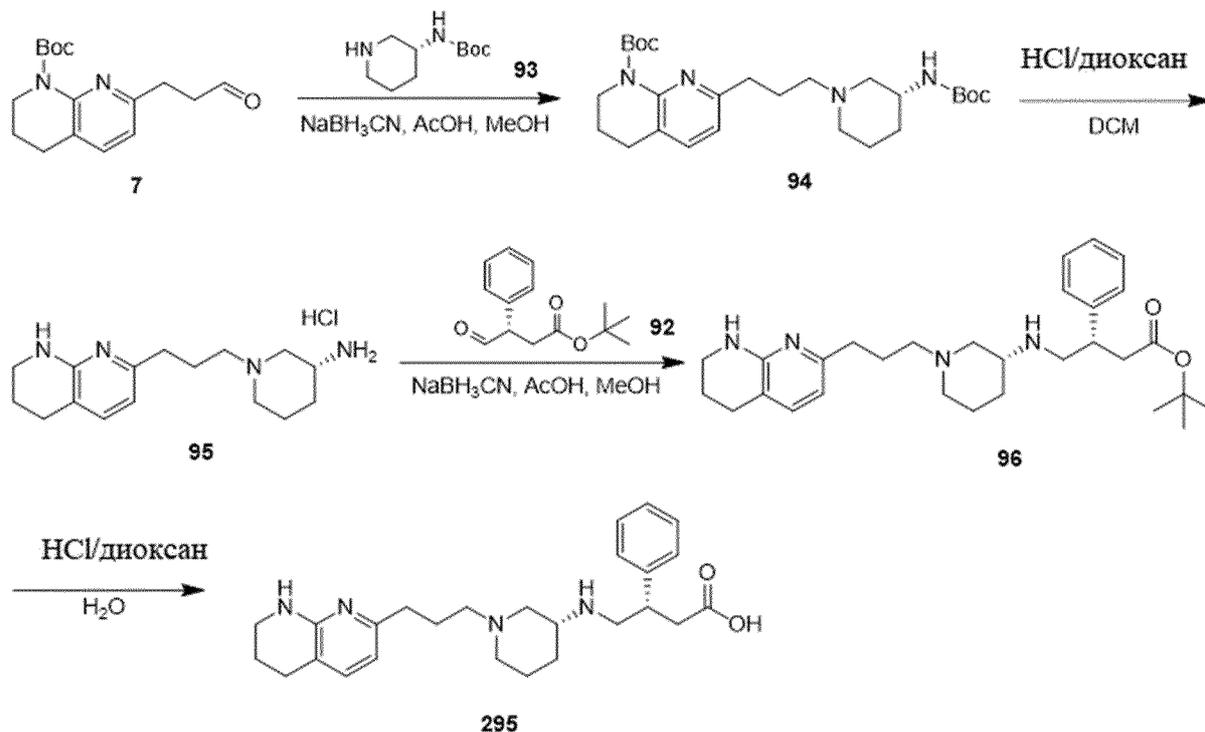


Схема 20

[0583] Схема 20 иллюстрирует синтез соединения **295**.

Получение соединения 94

[0584] К раствору соединения **7** (300 мг, 1,03 ммоль, 1,00 экв.) и соединения **93** (228 мг, 1,14 ммоль, 1,10 экв.) в MeOH (3,00 мл) добавляли AcOH (6,20 мг, 103 мкмоль, 5,91 мкл, 0,100 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 часов, затем добавляли

NaBH₃CN (130 мг, 2,07 ммоль, 2,00 экв.) и смесь перемешивали при 25°C в течение еще 2 часов, концентрировали, разбавляли H₂O (20,0 мл) и экстрагировали EtOAc (20,0 мл * 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (30,0 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; В%: 51% - 81%, 9 мин) с получением соединения **94** (250 мг, 527 мкмоль, выход 51,0%) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,29 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,82 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 5,02 (ушир. с, 1H), 3,76 (т, J = 6,0 Гц, 3H), 2,72 (кв., J = 6,4 Гц, 4H), 2,47 (ушир. с, 2H), 2,36 (т, J = 6,4 Гц, 3H), 2,24 - 2,22 (м, 1H), 1,96 - 1,88 (м, 4H), 1,62 (с, 4H), 1,53 (с, 9H), 1,45 (с, 9H); ЖХ-МС (M+H)⁺: 475,2.

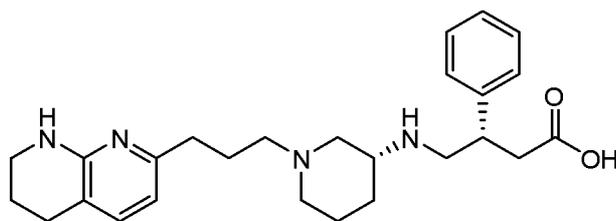
Получение соединения 95

[0585] К раствору соединения **94** (250 мг, 527 мкмоль, 1,00 экв.) в DCM (3,00 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4,00 M, 1,00 мл, 7,59 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов и концентрировали с получением соединения **95** (160 мг, 515 мкмоль, неочищенное) в виде твердого вещества желтого цвета.

Получение соединения 96

[0586] К раствору соединения **95** (150 мг, 483 мкмоль, 1,00 экв., HCl) и соединение **92** (113 мг, 483 мкмоль, 1,00 экв.) в MeOH (5,00 мл) добавляли AcOH (2,90 мг, 48,3 мкмоль, 2,76 мкл, 0,100 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 часов, NaBH₃CN (45,5 мг, 724 мкмоль, 1,50 экв.) добавляли и смесь перемешивали при 25°C в течение еще 1,5 часов, концентрировали, разбавляли H₂O (20,0 мл) и экстрагировали EtOAc (20,0 мл * 3). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl) - ACN]; В%: 12% - 32%, 6,5 мин) с получением соединения **96** (150 мг, 304 мкмоль, выход 63,1%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 14,2 (ушир. с, 1H), 8,00 (ушир. с, 1H), 7,62 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 7,36 - 7,34 (м, 4H), 7,29 - 7,26 (м, 1H), 6,66 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 6,53 - 6,51 (м, 1H), 3,78 - 3,64 (м, 2H), 3,43 - 3,41 (м, 4H), 3,18 - 2,94 (м, 6H), 2,81 - 2,72 (м, 6H), 2,19 - 2,07 (м, 3H), 1,94 - 1,89 (м, 1H), 1,83 - 1,82 (м, 3H), 1,61-1,59 (м, 1H), 1,19 (с, 9H); ЖХ-МС: (M+H)⁺: 493,2.

Пример 95: (S)-3-фенил-4-(((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-ил)амино)бутановая кислота (295)



295

[0587] К раствору соединения **96** (40,0 мг, 81,2 мкмоль, 1,00 экв.) в H₂O (1,00 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4,00 М, 1,00 мл, 49,3 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов, концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃) - ACN]; В%: 25% - 55%, 10 мин) с получением соединения **295** (10,16 мг, 23,0 мкмоль, выход 28,3%, чистота 98,8%) в виде масла светло-желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,31 - 7,27 (м, 2H), 7,23 - 7,19 (м, 3H), 7,02 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,43 (с, 1H), 6,26 - 6,23 (м, 1H), 3,23 (с, 2H), 3,15 - 3,09 (м, 1H), 2,95 - 2,89 (м, 2H), 2,75 - 2,74 (м, 3H), 2,59 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,53 - 2,52 (м, 1H), 2,41 - 2,39 (м, 3H), 2,26 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,02 - 1,88 (м, 2H), 1,75-1,71 (м, 5H), 1,62-1,60 (м, 1H), 1,43 - 1,35 (м, 1H), 1,18 - 1,16 (м, 1H); ЖХ-МС (M+H)⁺: 437,4.

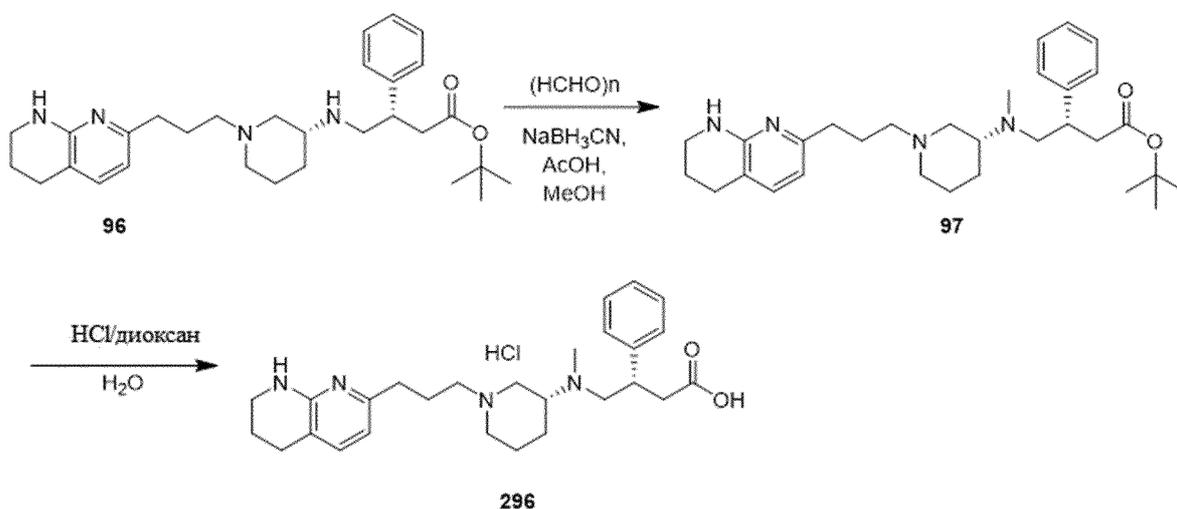


Схема 21

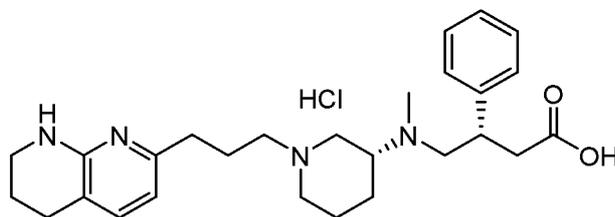
[0588] На схема 21 проиллюстрирован синтез соединения **296**.

Получение соединения **97**

[0589] К раствору соединения **96** (40,0 мг, 81,2 мкмоль, 1,00 экв.) и (HCHO)*n* (20,0 мг) в MeOH (1,00 мл) добавляли AcOH (4,88 мг, 81,2 мкмоль, 4,64 мкл, 1,00 экв.). Смесь

перемешивали при 25°C в течение 0,5 часов, добавляли NaBH₃CN (7,65 мг, 122 мкмоль, 1,50 экв.) и смесь перемешивали при 25°C в течение еще 1 часов, концентрировали, разбавляли H₂O (20,0 мл) и экстрагировали EtOAc (20,0 мл * 5). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ТСХ (Дихлорметан:Метанол = 10:1, R_f = 0,4) с получением соединения **97** (35,0 мг, 69,1 мкмоль, выход 85,1%) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (M+H)⁺: 507,5.

Пример 96: (S)-4-(метил((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-ил)амино)-3-фенилбутановая кислота (296)



296

[0590] К раствору соединения **92** (35,0 мг, 69,1 мкмоль, 1,00 экв.) в H₂O (1,00 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4,00 M, 1,00 мл, 57,9 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: 3_Phenomenex Luna C18 75 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl) - ACN]; В%: 1% - 21%, 6,5 мин) с получением соединения **296** (6,86 мг, 13,9 мкмоль, выход 20,1%, чистота 91,4%) в виде масла светло-желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 14,4 (ушир. с, 1H), 11,5 (ушир. с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,63 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,44 (д, *J* = 6,8 Гц, 2H), 7,34 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 7,28 - 7,27 (м, 1H), 6,67 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 3,45 - 3,43 (м, 3H), 3,32 - 3,25 (м, 3H), 3,12 - 3,02 (м, 3H), 2,79 - 2,74 (м, 5H), 2,70 - 2,66 (м, 4H), 2,27 - 2,14 (м, 3H), 2,00 - 1,96 (м, 2H), 1,82 - 1,79 (м, 3H), 1,75 (с, 3H). ЖХ-МС (M+H)⁺: 451,4.

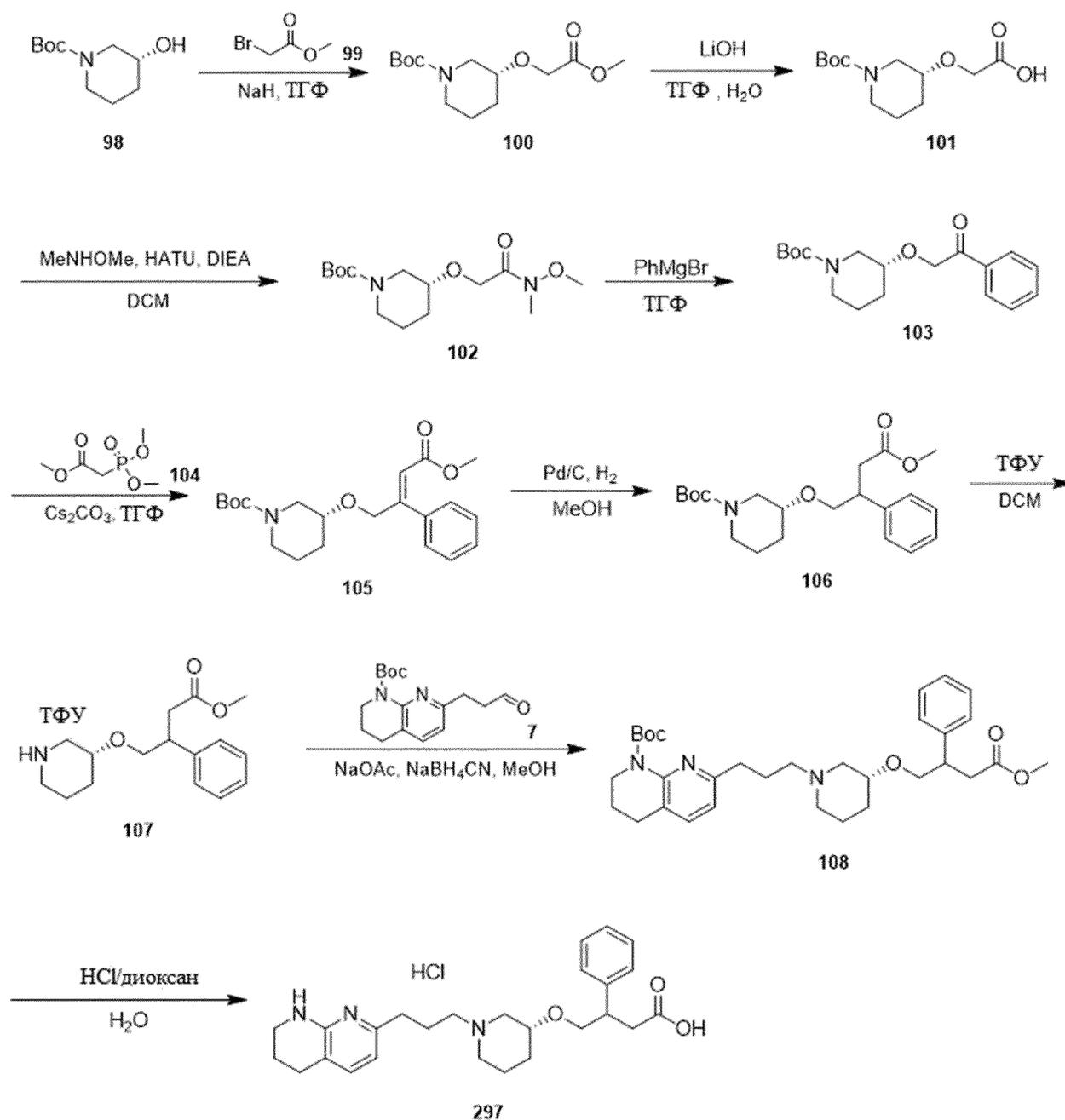


Схема 22

[0591] Схема 22 иллюстрирует синтез соединения 297.

Получение соединения 100

[0592] К раствору соединения 98 (2,00 г, 9,94 ммоль, 1,00 экв.) и соединение 99 (1,82 г, 11,9 ммоль, 1,13 мл, 1,20 экв.) в ТГФ (20,0 мл) добавляли NaH (517 мг, 12,9 ммоль, 60,0 % чистота, 1,30 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов, добавляли воду (20,0 мл), экстрагировали EtOAc 60,0 мл (20,0 мл * 3). Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄, концентрировали с получением остатка, который очищали

флэш-хроматографией на силикагеле с получением соединения **100** (2,00 г, 7,32 ммоль, выход 73,6%) в виде масла желтого цвета. **ЖХ-МС**: (M+Na)⁺: 296,1.

Получение соединения 101

[0593] К раствору соединения **100** (2,00 г, 7,32 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (10,0 мл) добавляли LiOH·H₂O (350 мг, 8,21 ммоль, 1,12 экв.) в H₂O (10,0 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 4 часов и концентрировали с получением соединения **101** (1,90 г, неочищенное) в виде жидкости серовато белого цвета. **ЖХ-МС**: (M-55)⁺: 204,1.

Получение соединения 102

[0594] К раствору соединения **101** (1,90 г, 7,33 ммоль, 1,00 экв.) и MeNHOMe (1,07 г, 11,0 ммоль, 1,50 экв., HCl) в DCM (30,0 мл) добавляли NATU (5,57 г, 14,7 ммоль, 2,00 экв.) и DIEA (3,79 г, 29,3 ммоль, 5,11 мл, 4,00 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов, разбавляли H₂O (50,0 мл), экстрагировали DCM (50,0 мл * 5), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (SiO₂, Петролейный эфир:EtOAc = 100: 0 - 99: 1), с получением соединения **102** (1,30 г, 4,30 ммоль, выход 58,7%) в виде жидкости серовато белого цвета. **ЖХ-МС**: (M-99)⁺: 203,0.

Получение соединения 103

[0595] К раствору соединения **102** (1,30 г, 4,30 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (15,0 мл) добавляли PhMgBr (2,90 M, 2,00 мл, 1,35 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов, water (20,0 мл) добавляли, экстрагировали EtOAc 90,0 мл (30,0 мл * 3). Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄, концентрировали с получением соединения **103** (1,35 г, 4,23 ммоль, выход 98,3%) получали в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ7,94 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,61 - 7,57 (м, 1H), 7,49 - 7,57 (м, 2H), 3,77 - 3,73 (м, 2H), 3,61 - 3,56 (м, 1H), 3,49 - 3,45 (м, 1H), 3,16 - 3,08 (м, 2H), 1,89 - 1,84 (м, 2H), 1,82 - 1,75 (м, 1H), 1,46 (с, 9H); **ЖХ-МС** (M+Na)⁺: 342,0.

Получение соединения 105

[0596] К раствору соединения **103** (1,30 г, 4,07 ммоль, 1,00 экв.) и соединения **104** (741,23 мг, 4,07 ммоль, 588 мкл, 1,00 экв.) в ТГФ (2,00 мл) добавляли Cs₂CO₃ (1,99 г, 6,11 ммоль, 1,50 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов, концентрировали с получением соединения **105** (600 мг, 1,50 ммоль, выход 37,0%, чистота 94,1%) в виде масла желтого цвета. **ЖХ-МС** (M+Na)⁺: 398,3.

Получение соединения 106

[0597] К раствору соединения **105** (600 мг, 1,50 ммоль, чистота 94,1%, 1,00 экв.) в MeOH (5,00 мл) добавляли Pd/C (100 мг, чистота 10%) в атмосфере H₂ и суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували H₂. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 6 часов и дополнительно добавляли Pd/C (200 мг, чистота 10%) и перемешивание продолжали при 25°C в течение еще 12 часов, фильтровали, концентрировали с получением соединения **106** (400 мг, неочищенное) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (M+Na)⁺: 400,2.

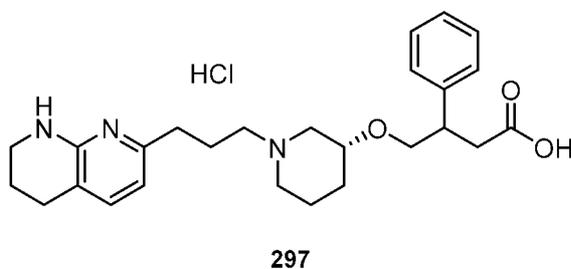
Получение соединения 107

[0598] К раствору соединения **106** (200 мг, 530 мкмоль, 1,00 экв.) в DCM (2,00 мл) добавляли TFA (1,54 г, 13,5 ммоль, 1,00 мл, 25,5 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов, концентрировали с получением соединения **107** (200 мг, неочищенное, TFA) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (M+H)⁺: 277,9.

Получение соединения 108

[0599] К раствору соединения **107** (50,0 мг, 128 мкмоль, 1,00 экв., TFA) и соединение **7** (42,0 мг, 145 мкмоль, 1,13 экв.) в MeOH (1,00 мл) добавляли NaOAc (14,2 мг, 173 мкмоль, 1,35 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, добавляли NaBH₃CN (13,6 мг, 217 мкмоль, 1,69 экв.), перемешивание продолжали при 25°C в течение еще 1 ч и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (SiO₂, DCM:MeOH = 10:1) с получением соединения **108** в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (M+H)⁺: 552,2.

Пример 97: гидрохлорид 3-фенил-4-(((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-ил)окси)бутановой кислоты (297)



[0600] К раствору соединения **108** (40,0 мг, 56,7 мкмоль, чистота 78,2%, 1,00 экв.) в H₂O (2,00 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4 M, 2,00 мл, 141 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч, концентрировали в вакууме с получением остатка, который

очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18 150 * 25 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl) - ACN]; В%: 4% - 34%, 11 мин) с получением соединения **297** (9,97 мг, 22,0 мкмоль, выход 38,8%, чистота 96,6%, HCl) в виде смолы желтого цвета. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,80 (ушир. с, 1H), 8,15 - 8,06 (м, 1H), 7,63 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,29 - 7,18 (м, 5H), 6,68 - 6,65 (м, 1H), 3,80 - 3,66 (м, 3H), 3,65 - 3,56 (м, 2H), 3,50 - 3,43 (м, 3H), 3,34 - 3,22 (м, 2H), 3,05 - 3,04 (м, 2H), 3,03 (ушир. с, 1H), 2,79 - 2,66 (м, 5H), 2,12 (ушир. с, 3H), 1,83 - 1,75 (м, 4H), 1,66 - 1,43 (м, 1H); **ЖХ-МС** (M+H) $^+$: 438,4.

[0601] Stereoisomers of соединение **297** очищали посредством препаративной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃·H₂O IPA]; В%: 40% - 40%, 8; 60 мин). Получали соединение **297-А** (14,49 мг, 32,8 мкмоль, выход 47,8%, чистота 98,9%) в виде твердого вещества желтого цвета. Соединение **297-В** (21,47 мг, 48,3 мкмоль, выход 70,5%, чистота 98,5%) получали в виде твердого вещества серовато белого цвета.

[0602] **297-А**: $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl₃) δ 11,12 (ушир. с, 1H), 7,32 - 7,28 (м, 3H), 7,26 (ушир. с, 1H), 7,22 - 7,20 (м, 2H), 6,28 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,07 (ушир. с, 1H), 3,90 - 3,88 (м, 1H), 3,72 - 3,71 (м, 2H), 3,64 - 3,61 (м, 1H), 3,45 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,10 - 3,07 (м, 1H), 2,73 - 2,70 (м, 4H), 2,61 - 2,58 (м, 2H), 2,47 - 2,40 (м, 2H), 2,26 - 2,14 (м, 2H), 1,91 - 1,69 (м, 7H), 1,30 - 1,26 (м, 1H); **ЖХ-МС** (M+H) $^+$: 438,2.

[0603] **297-В**: $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl₃) δ 11,30 (ушир. с, 1H), 7,31 - 7,28 (м, 2H), 7,26 - 7,24 (м, 2H), 7,21 - 7,19 (м, 2H), 6,26 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,14 (ушир. с, 1H), 4,00 (дд, $J_1 = 11,2$ Гц, $J_2 = 3,6$ Гц, 1H), 3,78 (т, $J = 10,8$ Гц, 1H), 3,47 - 3,44 (м, 3H), 3,36 - 3,33 (м, 1H), 2,99 - 2,92 (м, 1H), 2,73 - 2,70 (м, 4H), 2,55 - 2,43 (м, 5H), 2,08 (ушир. с, 1H), 1,91 - 1,88 (м, 3H), 1,70 - 1,61 (м, 4H), 1,28 - 1,26 (м, 1H); **ЖХ-МС** (M+H) $^+$: 438,2.

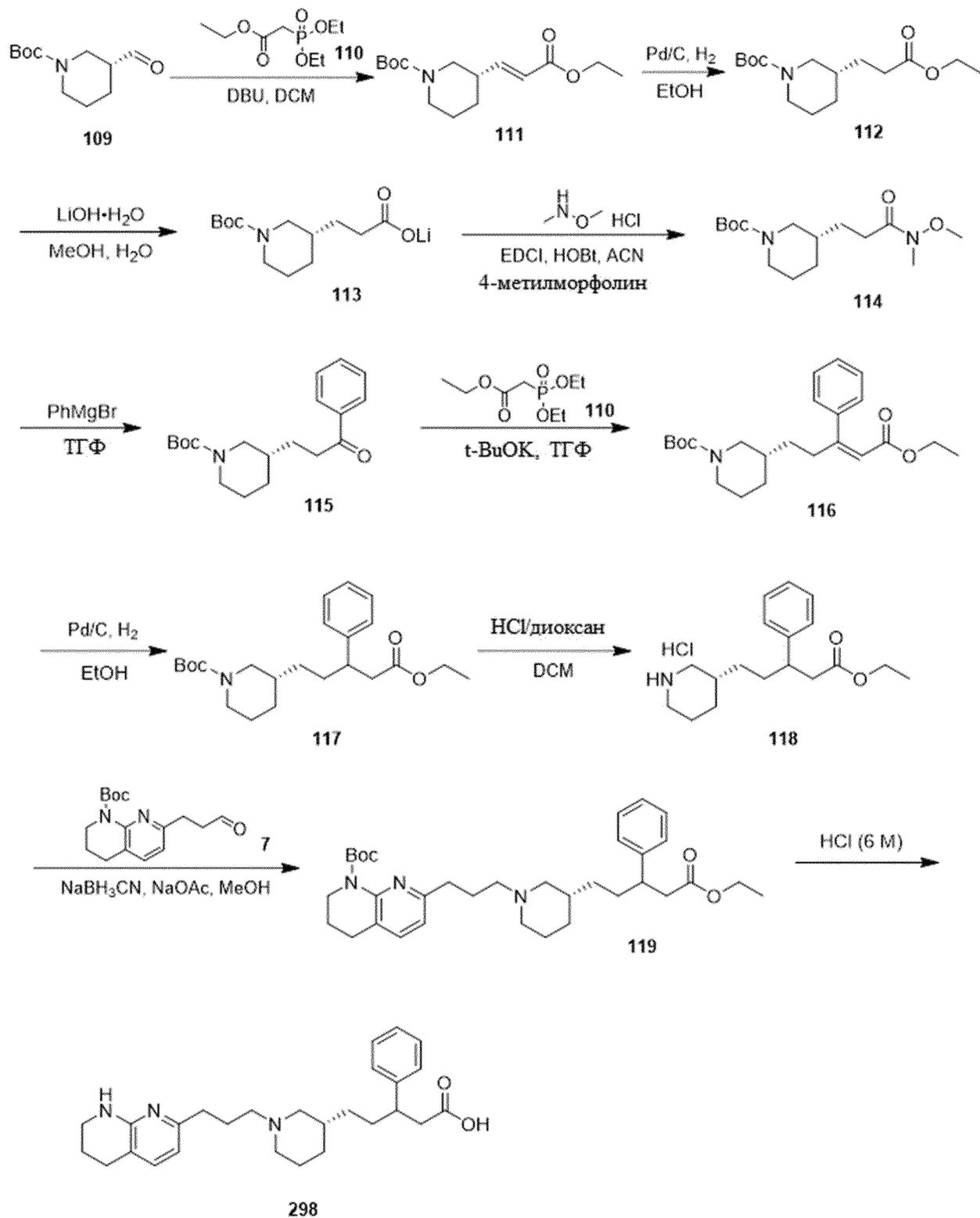


Схема 23

[0604] На схеме 23 проиллюстрирован синтез соединения 298.

Получение соединения 111

[0605] К раствору соединения **109** (6,31 г, 28,1 ммоль, 5,58 мл, 1,20 экв.) в DCM (40,0 мл) добавляли DBU (7,14 г, 46,9 ммоль, 7,07 мл, 2,00 экв.) при 0°C, смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Затем добавляли соединение **110** (5,00 г, 23,4 ммоль, 1,00 экв.), смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов, разбавляли H₂O (20,0 мл) и экстрагировали DCM (20,0 мл * 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (30,0 мл * 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 20 г, колонка на основе силикагеля для флэш-хроматографии SepaFlash®, элюирование с градиентом 0~50% EtOAc в петролейном эфире @ 20 мл/мин) с получением соединения **111** (4,00 г, 14,1 ммоль, выход 60,2%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,84 (дд, J₁ = 15,6 Гц, J₂ = 6,8 Гц, 1H), 5,86 (дд, J₁ = 16,0 Гц, J₂ = 1,2 Гц, 1H), 4,19 (кв., J = 6,8 Гц, 2H), 4,03 - 3,82 (м, 2H), 2,91 - 2,56 (м, 2H), 2,38 - 2,22 (м, 1H), 1,94 - 1,83 (м, 1H), 1,74 - 1,60 (м, 2H), 1,46 (с, 9H), 1,42 - 1,33 (м, 1H), 1,29 (т, J = 6,8 Гц, 3H).

Получение соединения 112

[0606] К раствору соединения **111** (4,00 г, 14,1 ммоль, 1,00 экв.) в EtOH (40,0 мл) добавляли Pd/C (400 мг, 10% чистота) в атмосфере H₂. Суспензию дегазировали в вакууме, продували H₂ 3 раза, перемешивали в атмосфере H₂ (45 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 12 часов, фильтровали и концентрировали с получением соединения **112** (3,00 г, 10,5 ммоль, выход 74,5%) в виде бесцветного масла, которое непосредственно применяли на следующей стадии без какой-либо очистки. ЖХ-МС (M-99)⁺: 186,3; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,13 (кв., J = 6,8 Гц, 2H), 4,04 - 3,68 (м, 2H), 2,88 - 2,72 (м, 1H), 2,62 - 2,38 (м, 1H), 2,33 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 1,84 - 1,75 (м, 1H), 1,72 (с, 1H), 1,66 - 1,59 (м, 1H), 1,58 - 1,51 (м, 1H), 1,50 - 1,47 (м, 1H), 1,45 (с, 9H), 1,43 - 1,34 (м, 1H), 1,25 (т, J = 87,2 Гц, 3H), 1,17 - 1,01 (м, 1H).

Получение соединения 113

[0607] К раствору соединения **112** (2,00 г, 7,01 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (20,0 мл) добавляли LiOH·H₂O (382 мг, 9,11 ммоль, 1,30 экв.) в H₂O (1,00 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 8 часов, разбавляли H₂O (20,0 мл) и экстрагировали DCM (30,0 мл * 2). Водный слой концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который применяли непосредственно на следующей стадии без какой-либо очистки. Получали соединение **113** (1,90 г, 6,76 ммоль, выход 96,4%, LiOH) в виде твердого вещества белого

цвета. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3,93 - 3,63 (м, 2H), 2,78 - 2,63 (м, 1H), 1,88 (т, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,76 - 1,64 (м, 1H), 1,60 - 1,50 (м, 1H), 1,41 (с, 1H), 1,38 (с, 9H), 1,35 - 1,21 (м, 4H), 1,09 - 0,92 (м, 1H); ЖХ-МС (M-55)^+ : 202,1.

Получение соединения 114

[0608] К раствору соединения **113** (1,90 г, 6,76 ммоль, 1,00 экв., LiOH), N,O-диметилгидроксиламина (1,32 г, 13,5 ммоль, 2,00 экв., HCl) в ацетонитриле (20,0 мл) добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодиимид (EDCI) (1,94 г, 10,1 ммоль, 1,50 экв.), HOBT (1,37 г, 10,1 ммоль, 1,50 экв.), 4-метилморфолин (4,10 г, 40,5 ммоль, 4,46 мл, 6,00 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов, концентрировали, разбавляли H_2O (30,0 мл) и экстрагировали EtOAc (30,0 мл * 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (30,0 мл * 2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 20 г, колонка на основе силикагеля для флэш-хроматографии SepaFlash®, элюирование с градиентом 0~50% EtOAc в петролейном эфире @ 20 мл/мин). Элюат дополнительно очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini - NX C18 75 * 30 мм * 3 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3) - ACN]; В%: 35% - 55%, 8 мин) с получением соединения **114** (1,30 г, 4,33 ммоль, выход 64,1%) в виде масла желтого цвета. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 4,07 - 3,79 (м, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,18 (с, 3H), 2,82 - 2,69 (м, 1H), 2,59 - 2,35 (м, 3H), 1,88 - 1,53 (м, 5H), 1,48 (с, 1H), 1,45 (с, 9H), 1,17 - 1,03 (м, 1H); ЖХ-МС (M-99)^+ : 201,2.

Получение соединения 115

[0609] К раствору соединения **114** (1,00 г, 3,33 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (30,0 мл) добавляли PhMgBr (3,00 M, 4,44 мл, 4,00 экв.) в диэтиловом эфире при 0°C в атмосфере H_2 . Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч при 25°C в течение 6 часов, гасили NH_4Cl (30,0 мл) и экстрагировали DCM (30,0 мл * 3). Органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (30,0 мл * 2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (ISCO®; 20 г, колонка на основе силикагеля для флэш-хроматографии SepaFlash®, элюирование с градиентом 0~50% EtOAc в петролейном эфире @ 20 мл/мин) с получением соединения **115** (700 мг, 2,21 ммоль, выход 66,2%) в виде твердого вещества белого цвета. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7,99 - 7,94 (м, 2H), 7,60 - 7,53 (м, 1H), 7,47 (т, $J = 8,0$ Гц, 2H), 4,14 - 3,85 (м, 2H), 3,15 - 2,95 (м, 2H), 2,88 - 2,73 (м, 1H), 2,66 - 2,41 (м, 1H),

1,92 - 1,86 (м, 1H), 1,75 - 1,62 (м, 3H), 1,58 - 1,48 (м, 2H), 1,46 (с, 9H), 1,22 - 1,09 (м, 1H); **ЖХ-МС (M-99)⁺**: 218,2.

Получение соединения 116

[0610] К раствору соединения **115** (700 мг, 3,15 ммоль, 625 мкл, 2,00 экв.) в ТГФ (10,0 мл) добавляли t-BuOK (442 мг, 3,94 ммоль, 2,50 экв.) при 0°C и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Then соединение **110** (500 мг, 1,58 ммоль, 1,00 экв.) добавляли. Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 часов, разбавляли H₂O (20,0 мл) и экстрагировали EtOAc (20,0 мл * 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (30,0 мл * 1), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали методом препаративной ТСХ (SiO₂, Петролейный эфир:EtOAc = 5:1), с получением соединения **116** (180 мг, 464 мкмоль, выход 29,5%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,46 - 7,34 (м, 5H), 6,03 (с, 1H), 4,22 (кв., J = 7,2 Гц, 2H), 4,00 - 3,87 (м, 2H), 3,26 - 3,12 (м, 1H), 3,11 - 2,99 (м, 1H), 2,77 - 2,67 (м, 1H), 2,50 - 2,46 (м, 1H), 1,93 - 1,82 (м, 1H), 1,66 - 1,60 (м, 2H), 1,53 - 1,48 (м, 1H), 1,45 (с, 9H), 1,44 - 1,41 (м, 1H), 1,41 - 1,37 (м, 1H), 1,32 (т, J = 7,2 Гц, 3H); **ЖХ-МС (M-99)⁺**: 288,6.

Получение соединения 117

[0611] К раствору соединения **116** (180 мг, 464 мкмоль, 1,00 экв.) в EtOH (20,0 мл) добавляли Pd/C (30,0 мг, 10% чистота) в атмосфере H₂. Суспензию дегазировали в вакууме, продували H₂ 3 раза, перемешивали в атмосфере H₂ (45 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 4 часов, фильтровали, концентрировали с получением соединения **117** (100 мг, 257 мкмоль, 55,3% выход) в виде бесцветного масла, которое применяли непосредственно на следующей стадии без какой-либо очистки. **ЖХ-МС (M-99)⁺**: 290,5.

Получение соединения 118

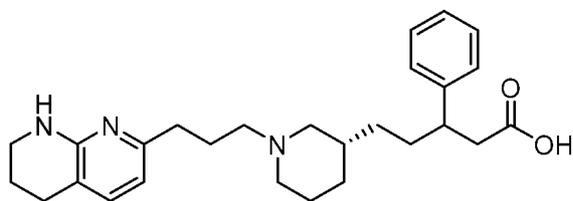
[0612] К раствору соединения **117** (100 мг, 257 мкмоль, 1,00 экв.) в DCM (3,00 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4,00 M, 1,28 мл, 20,0 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 5 часов, концентрировали с получением соединения **118** (80,0 мг, неочищенное, HCl) в виде масла светло-желтого цвета, которое применяли непосредственно на следующей стадии без какой-либо очистки. **ЖХ-МС (M+H)⁺**: 290,7.

Получение соединения 119

[0613] К раствору соединения **118** (80,0 мг, 245 мкмоль, 1,00 экв., HCl) в MeOH (2,00 мл) добавляли NaOAc (40,3 мг, 491 мкмоль, 2,00 экв.), соединение **7** (85,5 мг, 295

мкмоль, 1,20 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, затем NaBH_3CN (30,8 мг, 491 мкмоль, 2,00 экв.) с последующим дополнительным перемешиванием при 25°C в течение 3 часов, концентрировали, разбавляли H_2O (20,0 мл) и экстрагировали EtOAc (20,0 мл * 3), Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (30,0 мл * 1), насыщенным солевым раствором (30,0 мл * 1), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали с получением остатка, который очищали методом препаративной ТСХ (SiO_2 , $\text{DCM}:\text{MeOH} = 10:1$) с получением соединения **119** (50,0 мг, 88,7 мкмоль, выход 36,1%) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 564,5.

Пример 98: 3-фенил-5-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-ил)пентановая кислота (298)



298

[0614] Раствор соединения **119** (50,0 мг, 88,7 мкмоль, 1,00 экв.) в HCl (6,00 М, 2,00 мл, 135 экв.) перемешивали при температуре 60°C в течение 2 часов и промывали DCM (10,0 мл * 3). Значение pH водной фазы доводили до ~7 раствором NaHCO_3 , концентрировали и получали остаток, который очищали посредством препаративной СФХ. Получение образцов: Добавление 100 мл IPA и CH_2Cl_2 в образец. Прибор: Waters 150. Подвижная фаза СФХ: 40% IPA (0,1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) в сверхкритическом CO_2 . Скорость потока: 90 г/мин. Время цикла: 4,5 мин, общее время: 40 мин. Объем однократно введенной пробы: 4,5 мл. Противодавление: 100 бар для поддержания CO_2 в сверхкритическом потоке).

[0615] Соединение **298-A** (14,24 мг, 31,4 мкмоль, 35,5% выход, 96,2% чистота) получали в виде смолы желтого цвета. Соединение **296-B** (16,86 мг, 38,6 мкмоль, выход 43,5%, чистота 99,7%) получали в виде смолы желтого цвета.

[0616] **298-A**: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,13 (с, 1H), 7,25 - 7,20 (м, 2H), 7,19 - 7,07 (м, 4H), 6,18 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,69 - 3,58 (м, 1H), 3,37 (ушир. с, 2H), 3,26 (т, $J = 10,8$ Гц, 1H), 3,13 - 3,05 (м, 1H), 2,75 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 2,62 (т, $J = 6,0$ Гц, 3H), 2,54 - 2,40 (м, 3H), 2,36 - 2,29 (м, 1H), 2,21 - 2,11 (м, 2H), 2,08 - 1,99 (м, 1H), 1,94 - 1,78 (м, 4H),

1,72 - 1,61 (м, 1H), 1,57 - 1,50 (м, 1H), 1,47 - 1,39 (м, 2H), 1,25 - 1,12 (м, 1H), 1,07 - 0,91 (м, 2H), 0,82 - 0,69 (м, 1H); **ЖХ-МС** (M+H)⁺: 436,4.

[0617] **298-B**: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 14,60 - 13,92 (м, 1H), 10,75 - 9,89 (м, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,61 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,31 - 7,16 (м, 4H), 6,64 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 3,46 - 3,41 (м, 3H), 3,29 - 3,23 (м, 2H), 3,04 - 3,86 (м, 3H), 2,77 - 2,69 (м, 4H), 2,64 - 2,55 (м, 1H), 2,44 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 2,15 - 1,96 (м, 2H), 1,85 - 1,73 (м, 4H), 1,69 - 1,51 (м, 2H), 1,35 - 1,18 (м, 3H), 1,16 - 1,02 (м, 1H), 0,97 - 0,80 (м, 2H); **ЖХ-МС** (M+H)⁺: 436,6.

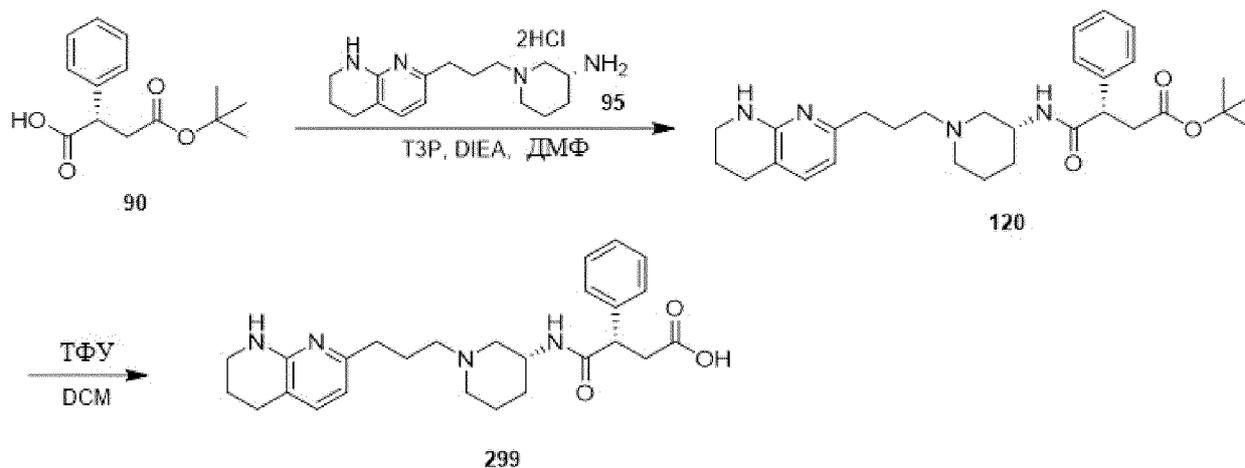


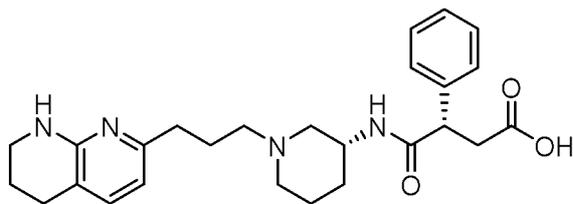
Схема 24

[0618] На схема 24 проиллюстрирован синтез соединения **299**.

Получение соединения **120**

[0619] К раствору соединения **90** (50,0 мг, 129 мкмоль, чистота 89,9%, 1,00 экв., 2HCl) и соединение **95** (26,0 мг, 104 мкмоль, 0,8 экв.) в DCM (2,00 мл) добавляли T3P (165 мг, 259 мкмоль, 154 мкл, чистота 50,0 %, 2,00 экв.) и DIEA (83,6 мг, 647 мкмоль, 113 мкл, 5,00 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов, концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ТСХ (SiO₂, DCM: MeOH = 10:1) с получением соединения **120** (40,0 мг, 79,0 мкмоль, выход 61,0%) в виде масла желтого цвета. **ЖХ-МС** (M+H)⁺: 507,5.

Пример 99: (S)-4-оксо-3-фенил-4-(((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-ил)амино)бутановая кислота (299)



299

[0620] К раствору соединения **120** (20,0 мг, 39,5 мкмоль, 1,00 экв.) в DCM (1,00 мл) добавляли TFA (3,08 г, 27,0 ммоль, 2,00 мл, 684 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов, концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters xbridge 150 * 25 мМ 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃) - ACN]; В%: 13% - 43%, 11 мин) с получением соединения **299** (3,01 мг, 6,68 мкмоль, выход 16,9%, чистота 100%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,84 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,33 - 7,25 (м, 3H), 7,22 - 7,12 (м, 2H), 6,32 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 3,90 (дд, *J*₁ = 10,0 Гц, *J*₂ = 4,4 Гц, 1H), 3,72 - 3,69 (м, 1H), 3,27 - 3,24 (м, 4H), 2,94 (дд, *J*₁ = 16,8 Гц, *J*₂ = 10,0 Гц, 1H), 2,62 (т, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,44 - 2,29 (м, 5H), 2,25 - 2,19 (м, 1H), 2,28 - 2,18 (м, 2H), 1,78 - 1,63 (м, 4H), 1,48 - 1,31 (м, 2H), 1,17 - 1,12 (м, 1H); ЖХ-МС (M+H)⁺: 451,4.

[0621] Следующие соединения, представленные в таблице 6, получали в соответствии с общими способами, представленными на схеме 24, или аналогичными им способами.

Таблица 6

Соединение №	Данные ¹ H ЯМР
414	(400 МГц, CDCl ₃) δ 10,42 (с, 1H), 8,24 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,28 (с, 2H), 7,27 (с, 2H), 7,23 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,21 - 7,15 (м, 1H), 6,28 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 4,57 - 4,55 (м, 1H), 3,60 - 3,53 (м, 2H), 3,44 (т, <i>J</i> = 5,6 Гц, 2H), 3,25 (ушир. т, <i>J</i> = 6,8 Hz 1H), 3,06 (д, <i>J</i> = 10,0 Гц, 1H), 2,86 - 2,82 (м, 1H), 2,74 - 2,64 (м, 8H), 2,40 (ушир. с, 1H), 2,27 - 2,20 (м, 2H), 1,94 - 1,88 (м, 3H), 1,81 - 1,74 (м, 2H), 1,72 - 1,67 (м, 2H).

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
415	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,86 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,25 - 7,18 (м, 4H), 7,16 - 7,11 (м, 1H), 7,02 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,28 (с, 1H), 6,24 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,05 - 4,00 (м, 1H), 3,45 - 3,43 (м, 2H), 3,24 - 3,21 (м, 2H), 2,61 - 2,55 (м, 3H), 2,53 - 2,51 (м, 1H), 2,45 - 2,39 (м, 3H), 2,36 - 2,23 (м, 5H), 2,01 - 1,94 (м, 2H), 1,77 - 1,71 (м, 2H), 1,58 - 1,50 (м, 2H), 1,48 - 1,41 (м, 1H), 1,38 - 1,30 (м, 2H).
416	(400 МГц, CDCl_3) δ 10,93 - 10,53 (м, 1H), 8,37 - 7,92 (м, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,26 - 7,22 (м, 3H), 7,22 - 7,17 (м, 1H), 6,39 - 6,26 (м, 1H), 4,71 - 4,49 (м, 1H), 3,80 - 3,73 (м, 1H), 3,67 - 3,59 (м, 2H), 3,54 - 3,48 (м, 2H), 3,46 - 3,39 (м, 2H), 2,88 - 2,80 (м, 1H), 2,79 - 2,77 (м, 1H), 2,75 - 2,70 (м, 3H), 2,67 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,64 - 2,61 (м, 1H), 2,60 - 2,50 (м, 1H), 2,44 - 2,34 (м, 1H), 2,18 - 2,09 (м, 3H), 2,07 - 1,98 (м, 1H), 1,95 - 1,87 (м, 2H).
417	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,13 (с, 1H), 7,95 (дд, $J_1 = 26,8$ Гц, $J_2 = 6,4$ Гц, 1H), 7,28 - 7,14 (м, 5H), 7,12 - 7,05 (м, 1H), 6,44 - 6,34 (м, 1H), 6,28 (дд, $J_1 = 7,2$ Гц, $J_2 = 5,2$ Гц, 1H), 3,49 - 3,44 (м, 2H), 3,25 (д, $J = 3,2$ Гц, 2H), 3,13 - 3,05 (м, 2H), 2,69 - 2,53 (м, 4H), 2,47 - 2,44 (м, 2H), 2,42-2,32 (м, 3H), 2,21-2,09 (м, 2H), 1,87-1,72 (м, 5H), 1,54 - 1,39 (м, 1H).
418	(400 МГц, ДМСО- d_6 + D_2O) δ 7,34 - 7,20 (м, 5H), 7,06 - 7,00 (м, 1H), 6,28 - 6,21 (м, 1H), 4,24 - 4,08 (м, 1H), 3,58 - 3,53 (м, 1H), 3,41 - 3,31 (м, 3H), 3,22 (ушир. с, 2H), 3,17 - 3,08 (м, 1H), 2,62 - 2,57 (м, 2H), 2,46 - 2,40 (м, 2H), 2,23 - 2,11 (м, 3H), 2,07 - 1,93 (м, 3H), 1,87 - 1,69 (м, 6H).
419	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,00 (дд, $J_1 = 17,6$ Гц, $J_2 = 6,4$ Гц, 1H), 7,35 - 7,21 (м, 5H), 7,03 (т, $J = 6,8$ Гц, 1H), 6,38 (д, $J = 50,8$ Гц, 1H), 6,24 (кв., $J = 4,0$ Гц, 1H), 4,22 - 4,11 (м, 1H), 3,57 (кв., $J = 6,0$ Гц, 1H), 3,46 - 3,42 (м, 2H), 3,35 - 3,32 (м, 1H), 3,23 (ушир. с, 2H), 3,17 - 3,14 (м, 1H), 2,60 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,46 - 2,39 (м, 2H), 2,23 - 2,12 (м, 3H), 2,06 - 1,92 (м, 3H), 1,87 - 1,63 (м, 6H).

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
420	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,95 (ушир. д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,33 - 7,20 (м, 5H), 7,06 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,25 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,17 - 4,08 (м, 1H), 3,44 (т, $J = 6,8$ Гц, 1H), 3,24 (т, $J = 4,4$ Гц, 2H), 2,65 - 2,58 (м, 3H), 2,52 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 2,45 - 2,34 (м, 4H), 2,34 - 2,26 (м, 2H), 2,19 - 2,09 (м, 1H), 2,06 - 1,98 (м, 3H), 1,87 - 1,79 (м, 1H), 1,77 - 1,71 (м, 2H), 1,69 - 1,62 (м, 1H), 1,56 - 1,47 (м, 2H), 1,46 - 1,37 (м, 2H).
421	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,96 (ушир. д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,31 - 7,19 (м, 5H), 7,01 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,36 (с, 1H), 6,24 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,10 (т, $J = 4,0$ Гц, 1H), 3,41 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,22 (ушир. т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,63 - 2,57 (м, 3H), 2,52 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 2,44 - 2,32 (м, 6H), 2,18 - 2,08 (м, 1H), 2,06 - 1,94 (м, 3H), 1,85 - 1,77 (м, 1H), 1,77 - 1,70 (м, 2H), 1,61 - 1,46 (м, 3H), 1,45 - 1,36 (м, 2H).
422	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,01 (дд, $J_1 = 18,1$ Гц, $J_2 = 6,6$ Гц, 1H), 7,33 - 7,22 (м, 5H), 7,03 (т, $J = 5,6$ Гц, 1H), 6,45 - 6,28 (м, 1H), 6,25 - 6,23 (м, 1H), 4,24 - 4,10 (м, 1H), 3,59 - 3,55 (м, 1H), 3,47 - 3,40 (м, 3H), 3,23 (с, 2H), 3,17 - 3,12 (м, 1H), 2,60 (т, $J = 5,1$ Гц, 2H), 2,45 - 2,41 (м, 2H), 2,22 - 2,15 (м, 3H), 2,06 - 1,91 (м, 3H), 1,87 - 1,69 (м, 6H).
423	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,01 (дд, $J_1 = 19,1$ Гц, $J_2 = 6,6$ Гц, 1H), 7,39 - 7,18 (м, 5H), 7,04 - 7,01 (м, 1H), 6,41 (с, 1H), 6,26 - 6,23 (м, 1H), 4,24 - 4,13 (м, 1H), 3,58 - 3,54 (м, 1H), 3,50 - 3,46 (м, 1H), 3,42 - 3,33 (м, 2H), 3,26 - 3,21 (м, 2H), 3,15 - 3,09 (м, 1H), 2,63 - 2,56 (м, 2H), 2,43 (кв., $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,24 - 2,09 (м, 3H), 2,09 - 1,92 (м, 3H), 1,90 - 1,63 (м, 6H).
424	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,20 - 8,12 (м, 1H), 7,89 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,67 (с, 2H), 7,66 - 7,61 (м, 2H), 7,00 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,26 - 6,20 (м, 2H), 4,12 - 4,04 (м, 2H), 3,69 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 3,24 - 3,20 (м, 3H), 2,68 - 2,61 (м, 2H), 2,37 - 2,32 (м, 3H), 2,25 - 2,14 (м, 2H), 2,09 - 1,93 (м, 4H), 1,83 - 1,62 (м, 7H), 1,61 (с, 6H), 1,45 - 1,32 (м, 3H).

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
424	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,91 (ушир. д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,34 - 7,29 (м, 2H), 7,28 - 7,22 (м, 3H), 7,09 - 7,04 (м, 1H), 6,98 - 6,92 (м, 1H), 6,25 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,14 - 4,08 (м, 1H), 3,45 (ушир. с, 2H), 3,24 (ушир. с, 1H), 2,69 - 2,64 (м, 1H), 2,62 - 2,58 (м, 4H), 2,44 - 2,39 (м, 3H), 2,34 - 2,26 (м, 3H), 2,14 - 2,07 (м, 1H), 2,03 - 2,00 (м, 2H), 1,86 - 1,79 (м, 1H), 1,79 - 1,72 (м, 2H), 1,70 - 1,61 (м, 1H), 1,56 - 1,47 (м, 2H), 1,45 - 1,39 (м, 2H).
425	(400 МГц, CDCl_3) δ 10,89 (ушир. с, 1H), 8,22 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,59 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,25 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,51 - 4,42 (м, 3 H), 3,47 (т, $J = 4,8$ Гц, 2H), 3,13 - 3,08 (м, 1H), 3,02 (д, $J = 9,6$ Гц, 1 H), 2,90 - 2,82 (м, 1H), 2,71 (т, $J = 6,0$ Гц, 3H), 2,66 - 2,58 (м, 1H), 2,45 - 2,42 (м, 1H), 2,38 - 2,31 (м, 1H), 2,27 - 2,16 (м, 3H), 2,04 - 1,98 (м, 3H), 1,94 - 1,85 (м, 3H), 1,76 - 1,71 (м, 6H), 1,65 - 1,57 (м, 10H).
426	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,94 - 7,92 (м, 1H), 7,21 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,49 (с, 1H), 6,25 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,09 (ушир. с, 1H), 3,99 - 3,93 (м, 1H), 3,22 (ушир. с, 2H), 2,83 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 2,60 (т, $J = 6,0$ Гц, 3H), 2,43 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H), 2,11 - 1,98 (м, 4H), 1,91 - 1,84 (м, 2H), 1,77 - 1,71 (м, 3H), 1,63 - 1,55 (м, 11H), 1,54 - 1,44 (м, 9H).
428	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,10 (дд, $J_1 = 25,6$ Гц, $J_2 = 6,8$ Гц, 1H), 7,35 (т, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,51 (с, 1H), 6,26 (дд, $J_1 = 7,2$ Гц, $J_2 = 2,8$ Гц, 1H), 4,28 - 4,12 (м, 1H), 4,12 - 4,02 (м, 1H), 3,58 (дд, $J_1 = 10,8$ Гц, $J_2 = 6,4$ Гц, 1H), 3,46 - 3,39 (м, 4H), 3,34 - 3,32 (м, 2H), 3,24 (с, 1H), 3,20 - 3,12 (м, 2H), 2,61 (т, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2,45 (д, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,25-2,16 (м, 2H), 2,14 - 2,08 (м, 2H), 2,06 - 1,91 (м, 2H), 1,83 - 1,75 (м, 4H), 1,64 - 1,59 (м, 5H), 1,58 - 1,55 (м, 1H), 1,55 - 1,49 (м, 5H).
429	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,14-8,02 (м, 1H), 7,35 (т, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,51 (с, 1H), 6,26 (дд, $J_1 = 7,2$ Гц, $J_2 = 2,8$ Гц, 1H), 4,28 - 4,12 (м, 1H), 4,12 - 4,02 (м, 1H), 3,58 (дд, $J_1 = 10,8$ Гц, $J_2 = 6,4$ Гц, 1H), 3,46 - 3,39 (м, 4H), 3,34 - 3,32 (м, 2H), 3,24 (с, 1H), 3,20 - 3,12 (м, 2H), 2,61 (т, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2,45 (д, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,25-2,16 (м, 2H), 2,14 - 2,08 (м, 2H), 2,06 - 1,91 (м, 2H), 1,83 - 1,75 (м, 4H), 1,64 - 1,59 (м, 5H), 1,58 - 1,55 (м, 1H), 1,55 - 1,49 (м, 5H).

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
430	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 14,30 - 14,15 (м, 1H), 10,99 - 10,79 (м, 1H), 8,50 - 8,28 (м, 1H), 8,07 (ушир. д, $J = 1,4$ Гц, 1H), 7,61 (ушир. д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,48 - 7,37 (м, 1H), 6,67 - 6,57 (м, 1H), 4,44 - 4,27 (м, 1H), 4,17 - 4,09 (м, 1H), 3,47 - 3,46 (м, 1H), 3,16 - 3,11 (м, 2H), 2,75 - 2,68 (м, 4H), 2,13 (ушир. с, 4H), 2,03 - 1,96 (м, 2H), 1,82 (ушир. д, $J = 4,8$ Гц, 4H), 1,69 (ушир. д, $J = 1,6$ Гц, 5H), 1,65 - 1,59 (м, 6H), 1,52 (ушир. с, 7H), 1,32 - 1,22 (м, 2H).
431	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,11 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,26 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,14 (с, 1H), 4,03 - 3,95 (м, 1H), 3,26 - 3,22 (м, 2H), 2,90 - 2,83 (м, 1H), 2,71 - 2,65 (м, 2H), 2,60 (т, $J = 6,0$ Гц, 3H), 2,45 (д, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,13 - 2,03 (м, 4H), 1,93 - 1,82 (м, 2H), 1,77 - 1,71 (м, 2H), 1,64 - 1,57 (м, 8H), 1,56 - 1,46 (м, 11H).
432	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,09 (дд, $J_1 = 14,8$ Гц, $J_2 = 6,8$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,04 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,42 (ушир. д, $J = 9,6$ Гц, 1H), 6,24 (дд, $J_1 = 3,6$ Гц, $J_2 = 3,6$ Гц, 1H), 4,26 - 4,11 (м, 1H), 4,10 - 4,02 (м, 1H), 3,58 (дд, $J_1 = 6,0$ Гц, $J_2 = 4,4$ Гц, 1H), 3,43 - 3,38 (м, 2H), 3,25 - 3,22 (м, 2H), 3,16 - 3,12 (м, 1H), 2,60 (т, $J = 6,2$ Гц, 2H), 2,47 - 2,41 (м, 2H), 2,23 - 2,07 (м, 4H), 2,05 - 1,90 (м, 2H), 1,84 - 1,69 (м, 6H), 1,64 - 1,48 (м, 13H).
433	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,09 (дд, $J_1 = 25,6$ Гц, $J_2 = 6,8$ Гц, 1H), 7,33 - 7,30 (м, 1H), 7,05 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,61 (ушир. с, 1H), 6,25 (дд, $J_1 = 7,2$ Гц, $J_2 = 3,2$ Гц, 1H), 4,25 - 4,13 (м, 1H), 4,09 - 4,05 (м, 1H), 3,57 (дд, $J_1 = 10,4$ Гц, $J_2 = 6,2$ Гц, 1H), 3,46 - 3,33 (м, 2H), 3,24 (ушир. т, $J = 5,3$ Гц, 2H), 3,19 - 3,10 (м, 1H), 2,60 (т, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2,46 - 2,42 (м, 2H), 2,23 - 2,16 (м, 2H), 2,13 - 2,06 (м, 2H), 2,03 - 1,87 (м, 2H), 1,86 - 1,69 (м, 6H), 1,65 - 1,47 (м, 13H).
434	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,20 - 8,12 (м, 1H), 7,89 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,67 (с, 2H), 7,66 - 7,61 (м, 2H), 7,00 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,26 - 6,20 (м, 2H), 4,12 - 4,04 (м, 2H), 3,69 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 3,24 - 3,20 (м, 3H), 2,68 - 2,61 (м, 2H), 2,37 - 2,32 (м, 3H), 2,25 - 2,14 (м, 2H), 2,09 - 1,93 (м, 4H), 1,83 - 1,62 (м, 7H), 1,61 (с, 6H), 1,45 - 1,32 (м, 3H).

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
435	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,19 - 8,12 (м, 1H), 7,91 - 7,87 (м, 2H), 7,75 - 7,70 (м, 1H), 7,70 - 7,66 (м, 1H), 7,64 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,00 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,27 - 6,20 (м, 2H), 4,13 - 4,05 (м, 2H), 3,73 - 3,66 (м, 1H), 3,24 - 3,17 (м, 3H), 2,59 (ушир. д, $J = 6,4$ Гц, 3H), 2,43 - 2,37 (м, 3H), 2,35 - 2,29 (м, 3H), 2,23 - 2,18 (м, 1H), 2,07 - 1,98 (м, 3H), 1,86 - 1,79 (м, 2H), 1,75 - 1,65 (м, 4H), 1,59 - 1,43 (м, 6H), 1,43 - 1,37 (м, 2H).
436	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,22 - 8,12 (м, 1H), 7,96 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,90 - 7,83 (м, 2H), 7,76 - 7,68 (м, 1H), 7,66 - 7,59 (м, 2H), 7,07 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 6,26 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,19 - 4,02 (м, 4H), 3,45 - 3,41 (м, 1H), 3,24 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,20 - 3,14 (м, 1H), 2,93 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 2,79 - 2,67 (м, 2H), 2,60 (т, $J = 6,0$ Гц, 4H), 2,46 - 2,40 (м, 2H), 2,18 - 2,07 (м, 3H), 1,96 - 1,84 (м, 2H), 1,81 - 1,70 (м, 4H), 1,69 - 1,57 (м, 3H), 1,56 - 1,40 (м, 4H).
437	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,23 - 8,17 (м, 1H), 7,96 (ушир. д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J = 7,4$ Гц, 2H), 7,76 - 7,68 (м, 1H), 7,67 - 7,59 (м, 2H), 7,07 (ушир. д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,26 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 4,20 - 4,02 (м, 4H), 3,45 - 3,41 (м, 1H), 3,25 - 3,13 (м, 3H), 2,93 (ушир. д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 2,80 - 2,58 (м, 6H), 2,47 - 2,41 (м, 2H), 2,18 - 2,04 (м, 3H), 1,99 - 1,85 (м, 2H), 1,82 - 1,70 (м, 4H), 1,69 - 1,57 (м, 3H), 1,56 (ушир. с, 4H).
438	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,23 - 8,07 (м, 1H), 7,93 - 7,79 (м, 3H), 7,76 - 7,68 (м, 1H), 7,66 - 7,59 (м, 2H), 7,06 - 6,99 (м, 1H), 6,43 (с, 1H), 6,26 - 6,20 (м, 1H), 4,21 - 4,09 (м, 2H), 3,97 (с, 1H), 3,61 - 3,57 (м, 2H), 3,26 - 3,20 (м, 3H), 3,19 - 3,10 (м, 3H), 2,59 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,45 - 2,39 (м, 2H), 2,23 - 2,07 (м, 4H), 2,03 - 1,89 (м, 2H), 1,85 - 1,69 (м, 8H), 1,63 - 1,46 (м, 2H).

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
439	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,14 (ушир. д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 8,06 (дд, $J_1 = 26,4$ Гц, $J_2 = 5,2$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,75 - 7,69 (м, 1H), 7,66 - 7,60 (м, 2H), 7,04 (ушир. д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,65 - 6,56 (м, 1H), 6,25 (дд, $J_1 = 7,2$ Гц, $J_2 = 3,2$ Гц, 1H), 4,26 - 4,21 (м, 1H), 4,18 - 4,14 (м, 1H), 4,11 (ушир. с, 1H), 3,58 (дд, $J_1 = 10,4$ Гц, $J_2 = 6,4$ Гц, 1H), 3,46 - 3,38 (м, 3H), 3,23 (ушир. т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,19 - 3,12 (м, 2H), 2,59 (ушир. т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,47 - 2,41 (м, 2H), 2,23 - 2,12 (м, 4H), 2,06 - 1,92 (м, 2H), 1,87 - 1,62 (м, 9H), 1,52 - 1,45 (м, 1H).
440	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,18 - 8,01 (м, 2H), 7,88 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,73 - 7,70 (м, 1H), 7,67 - 7,58 (м, 2H), 7,07 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,76 (ушир. д, $J = 18,6$ Гц, 1H), 6,26 (дд, $J_1 = 6,8$ Гц, $J_2 = 1,2$ Гц, 1H), 4,25 - 4,09 (м, 3H), 3,60 - 3,56 (м, 2H), 3,43 - 3,38 (м, 3H), 3,32 - 3,29 (м, 1H), 3,24 - 3,12 (м, 4H), 2,60 (ушир. т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,24 - 2,11 (м, 4H), 2,06 - 1,90 (м, 2H), 1,87 - 1,59 (м, 9H), 1,52 - 1,39 (м, 1H).
441	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,15 - 8,01 (м, 2H), 7,86 (дд, $J_1 = 7,2$ Гц, $J_2 = 1,2$ Гц, 2H), 7,76 - 7,59 (м, 3H), 7,10 - 7,02 (м, 1H), 6,70 (д, $J = 35,2$ Гц, 1H), 6,27 - 6,24 (м, 1H), 4,27 - 4,09 (м, 3H), 3,60 - 3,56 (м, 1H), 3,48 - 3,38 (м, 4H), 3,24 (ушир. т, $J = 4,8$ Гц, 2H), 3,19 - 3,15 (м, 2H), 2,60 (ушир. т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,46 - 2,42 (м, 2H), 2,25 - 2,10 (м, 4H), 2,05 - 1,91 (м, 2H), 1,84 - 1,72 (м, 7H), 1,67 - 1,57 (м, 1H), 1,54 - 1,44 (м, 1H).
520	(400 МГц, CDCl_3) δ 11,0 - 10,8 (м, 1H), 8,31 - 8,15 (м, 1H), 7,31 - 7,29 (м, 2H), 7,26 - 7,19 (м, 4H), 6,33 - 6,30 (м, 1H), 4,72 - 4,52 (м, 2H), 3,78 - 3,43 (м, 7H), 2,89 - 2,49 (м, 9H), 2,44 - 2,32 (м, 1H), 2,20 - 1,98 (м, 4H), 1,94 - 2,88 (м, 2H).
521	(400 МГц, CDCl_3) δ 10,7 (ушир. с, 1H), 8,40 (ушир. с, 1H), 8,06 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,77 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,29 - 7,27 (м, 1H), 7,26 - 7,16 (м, 5H), 6,31 (дд, $J_1 = 7,2$ Гц, $J_2 = 3,6$ Гц, 1H), 4,60 - 4,48 (м, 1H), 3,73 - 3,38 (м, 7H), 2,82 - 2,55 (м, 9H), 2,48 - 2,29 (м, 1H), 2,14 - 1,97 (м, 4H), 1,91 - 1,88 (м, 2H).

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
522	(400 МГц, CDCl_3) δ 10,8 (ушир. с, 1H), 8,08 - 8,00 (м, 1H), 7,52 - 7,28 (м, 3H), 7,27 - 7,18 (м, 4H), 6,33 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,69 - 4,57 (м, 1H), 3,77 - 3,45 (м, 7H), 2,82 - 2,67 (м, 8H), 2,61 - 2,49 (м, 1H), 2,35 - 2,34 (м, 1H), 2,09 - 2,00 (м, 4H), 1,94 - 1,89 (м, 2H).

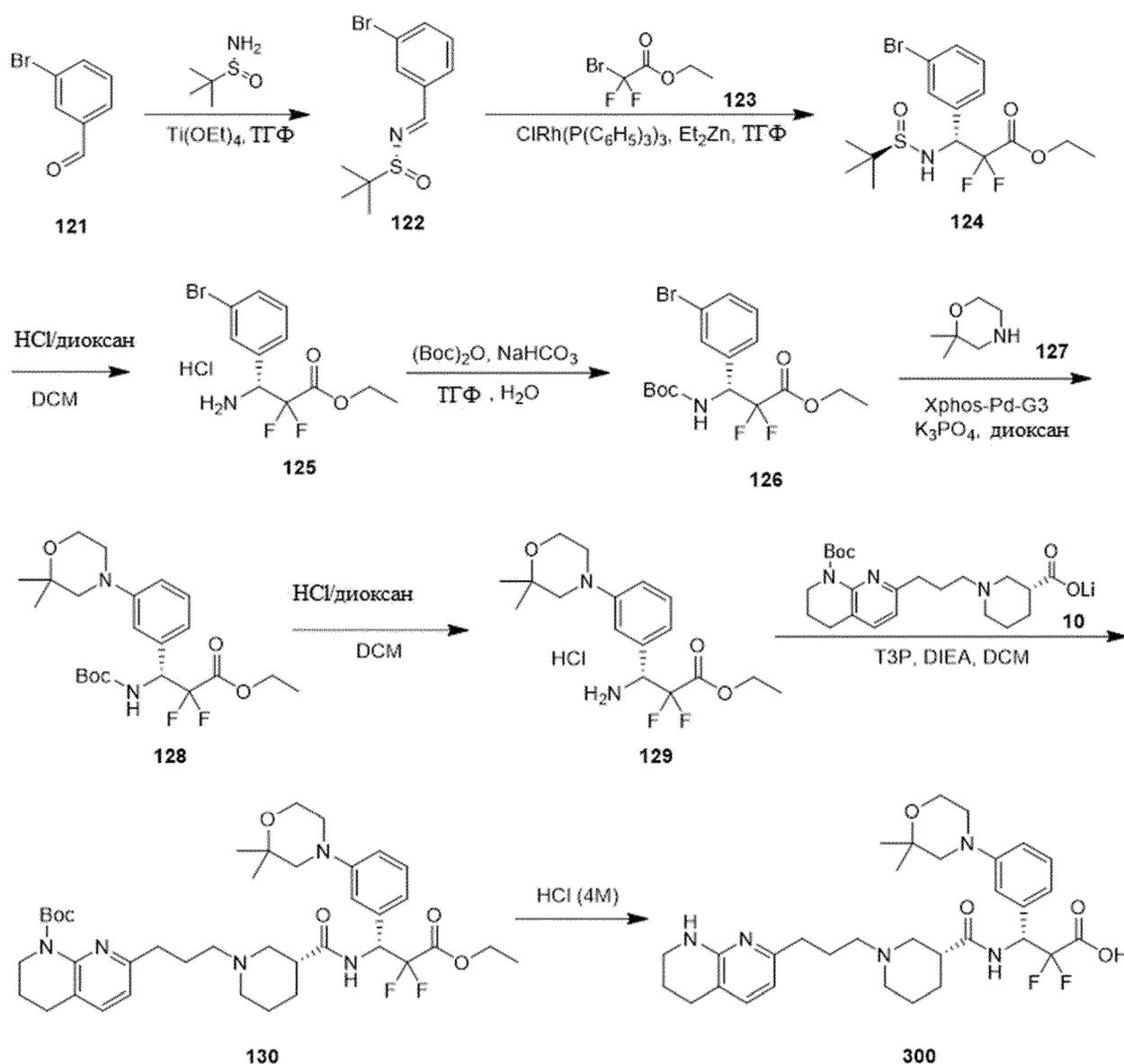


Схема 25

[0622] На схеме 25 проиллюстрирован синтез соединения 300.

Получение соединения 122

[0623] К раствору соединения **121** (12,0 г, 64,9 ммоль, 7,55 мл, 1,00 экв.) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (15,7 г, 130 ммоль, 2,00 экв.) в ТГФ (50,0 мл) добавляли $Ti(OEt)_4$ (14,8 г, 64,9 ммоль, 13,5 мл, 1,00 экв.). Смесь перемешивали при 66°C в течение 5 часов, разбавляли H_2O (50,0 мл), фильтровали и экстрагировали этилацетатом (50,0 мл * 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (60,0 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , Петролейный эфир:этилацетат = 50:1 - 5:1, Петролейный эфир:этилацетат = 5:1, $R_f = 0,50$) с получением соединения **122** (10,0 г, 34,7 ммоль, 53,5% выход) в виде масла желтого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,55 (с, 1H), 8,13 (т, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,97 - 7,94 (м, 1H), 7,79 - 7,78 (м, 1H), 7,51 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 1,19 (с, 9H); ЖХ-МС (M+H)⁺: 288,1.

Получение соединения 124

[0624] К раствору соединения **122** (5,00 г, 17,4 ммоль, 1,00 экв.), $ClRh(P(C_6H_5)_3)_3$ (642 мг, 694 мкмоль, 0,0400 экв.) и соединение **123** (7,04 г, 34,7 ммоль, 4,46 мл, 2,00 экв.) в ТГФ (50,0 мл) добавляли по каплям Et_2Zn (1,00 M, 34,7 мл, 2,00 экв.) при - 78°C в атмосфере H_2 . Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч в атмосфере H_2 , а solution of NH_4Cl (50,0 мл) добавляли, экстрагировали этилацетатом (50,0 мл * 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (50,0 мл * 2), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , Петролейный эфир:этилацетат = 30:1 - 3:1, Петролейный эфир:этилацетат = 3:1, $R_f = 0,30$, I_2) с получением соединения **124** (3,00 г, 7,28 ммоль, 41,9% выход) получали в виде масла желтого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,90 (с, 1H), 7,60 - 7,56 (м, 2H), 7,37 - 7,33 (м, 1H), 6,35 (д, $J = 10,8$ Гц, 1H), 5,04 - 4,94 (м, 1H), 4,30 - 4,23 (м, 2H), 1,27 - 1,23 (м, 3H), 1,10 (с, 9H); ЖХ-МС (M+H)⁺: 413,9.

Получение соединения 125

[0625] К раствору соединения **124** (3,00 г, 7,28 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (0,500 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4,00 M, 30,00 мл, 16,49 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч и концентрировали с получением соединения **125** (2,50 г, неочищенное, HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (M+H)⁺: 309,4.

Получение соединения 126

[0626] К раствору соединения **125** (2,50 г, 7,26 ммоль, 1,00 экв., HCl) в ТГФ (20,0 мл) и H₂O (5,00 мл) добавляли (Вос)₂O (2,38 г, 10,9 ммоль, 2,50 мл, 1,50 экв.) и NaHCO₃ (1,83 г, 21,8 ммоль, 847 мкл, 3,00 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов, разбавляли H₂O (30,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (20,0 мл * 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (30,0 мл * 2), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, Петролейный эфир:этилацетат = 100:1 - 5:1, R_f = 0,50, I₂) с получением соединения **126** (2,00 г, 4,90 ммоль, выход 67,5%) с получением твердого соединения желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,51 - 7,49 (м, 2H), 7,31 - 7,23 (м, 2H), 5,37 (с, 2H), 4,32 - 4,26 (м, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,30 (т, J = 7,2 Гц, 3H); ЖХ-МС (M-55)⁺: 351,9.

Получение соединения 128

[0627] К раствору соединения **126** (300 мг, 735 мкмоль, 1,00 экв.) и соединения **127** (169 мг, 1,47 ммоль, 2,00 экв.) в диоксане (3,00 мл) добавляли K₃PO₄ (468 мг, 2,20 ммоль, 3,00 экв.) и Xphos-Pd-G3 (187 мг, 220 мкмоль, 0,300 экв.) в атмосфере H₂. Смесь перемешивали при 90°C в течение 3 часов, разбавляли H₂O (20,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (20,0 мл * 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (30,0 мл * 2), сушили над Na₂SO₄, концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ТСХ (Петролейный эфир:этилацетат = 5:1, R_f = 0,45) с получением соединения **128** (90,0 мг, 203 мкмоль, выход 27,7%) получали в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (M+H)⁺: 443,1.

Получение соединения 129

[0628] К раствору соединения **128** (90,0 мг, 203 мкмоль, 1,00 экв.) в DCM (1,00 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4,00 M, 900 мкл, 17,7 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, концентрировали с получением соединения **129** (75,0 мг, 198 мкмоль, выход 97,3%, HCl) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (M+H)⁺: 343,1.

Получение соединения 130

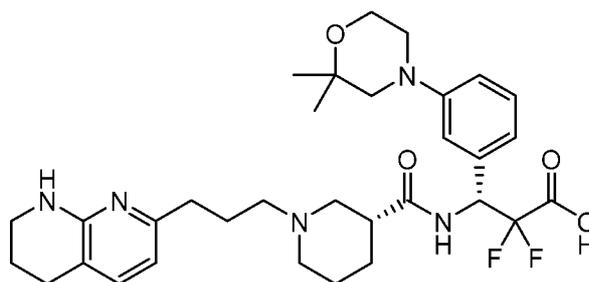
[0629] К раствору соединения **129** (83,4 мг, 203 мкмоль, 1,10 экв., Li) и соединения **10** (70,0 мг, 185 мкмоль, 1,00 экв., HCl) в DCM (2,00 мл) добавляли ТЗР (176 мг, 277 мкмоль, 165 мкл, чистота 50,0%, 1,50 экв.) и DIEA (71,6 мг, 554 мкмоль, 96,6 мкл, 3,00 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1,5 часов, разбавляли H₂O (20,0 мл) и экстрагировали смесью дихлорметана и метанола (Дихлорметан:Метанол = 10:1, 20,0 мл * 3).

3). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ТСХ (Дихлорметан:Метанол = 10:1, $R_f = 0,50$) с получением соединения **130** (80,0 мг, 110 мкмоль, выход 59,5%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (M+H)⁺: 728,1.

Пример

100:

(R)-3-(3-(2,2-диметилморфолино)фенил)-2,2-дифтор-3-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)пропановая кислота (300)



300

[0630] Раствор соединения **130** (70,0 мг, 96,2 мкмоль, 1,00 экв.) в HCl (4,00 M, 3,50 мл, 146 экв.) перемешивали при 60°C в течение 2 часов и концентрировали до остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters xbridge 150 * 25 мМ 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3) - ACN]; В%: 24% - 44%, 11 мин) и препаративной СФХ (колонка: REGIS (с, S) WHELK - O1 (250 мм * 25 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ IPA]; В%: 80% - 80%, 4; 30 мин) с получением соединения **300** (11,88 мг, 19,2 мкмоль, выход 19,9%, чистота 96,9%) в виде твердого вещества серовато белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,5 (с, 1H), 9,47 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,18 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,07 - 7,04 (м, 2H), 6,77 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 6,30 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,73 - 5,66 (м, 1H), 3,81 (т, $J = 4,8$ Гц, 2H), 3,40 - 3,36 (м, 3H), 3,04 - 2,88 (м, 6H), 2,71 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,64 - 2,51 (м, 3H), 2,45 - 2,39 (м, 1H), 2,22 - 2,18 (м, 2H), 2,01 - 1,99 (м, 2H), 1,89 - 1,86 (м, 3H), 1,62 - 1,49 (м, 3H), 1,27 - 1,24 (м, 6H); ЖХ-МС (M+H)⁺: 600,3.

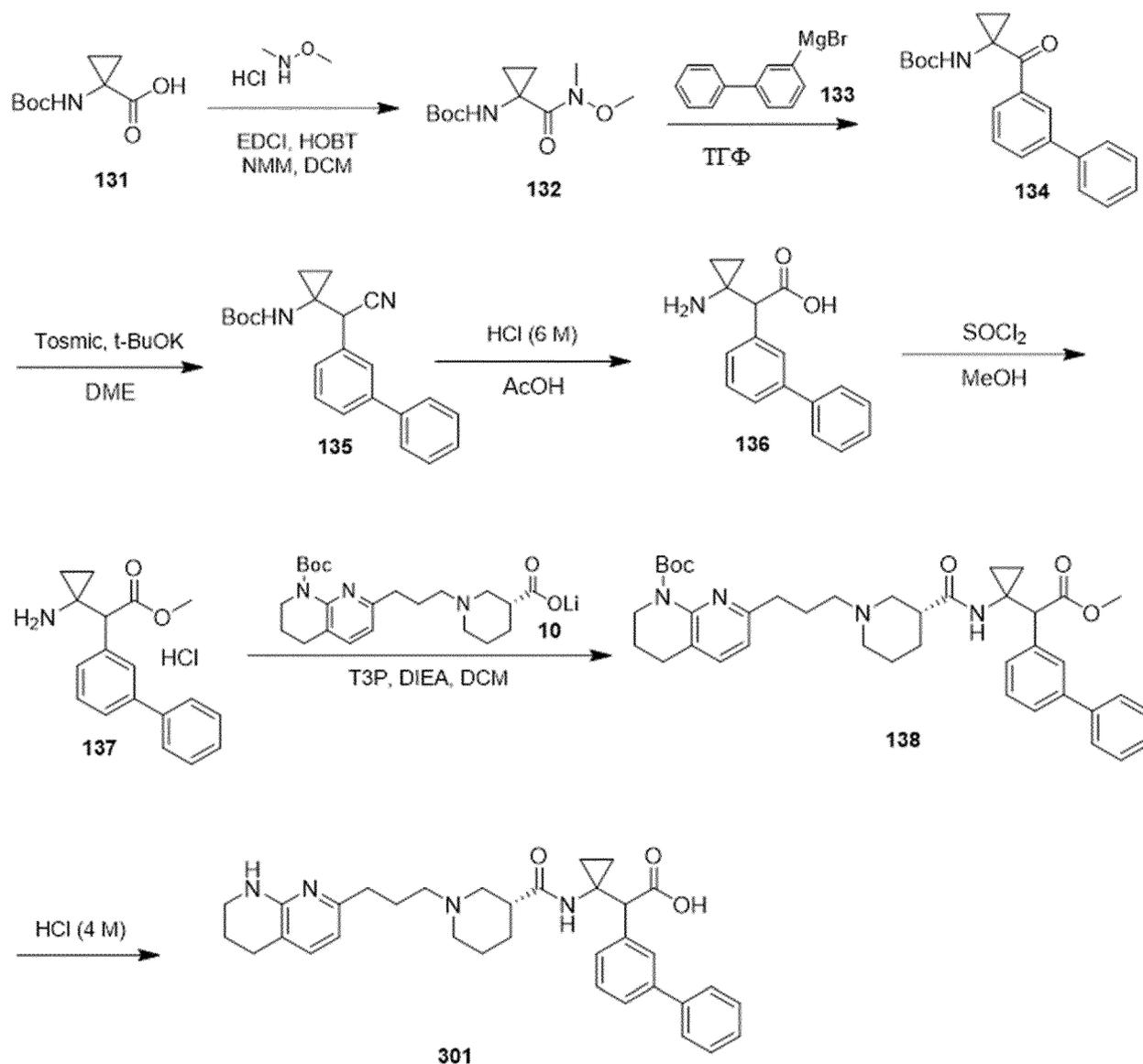


Схема 26

[0631] На схеме 26 проиллюстрирован синтез соединения **301**.

Получение соединения **132**

[0632] К раствору соединения **131** (5,00 г, 24,9 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (30,0 мл) добавляли гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (2,42 г, 24,9 ммоль, 1,00 экв.), EDCI (7,15 г, 37,3 ммоль, 1,50 экв.), HOBT (5,04 г, 37,3 ммоль, 1,50 экв.), N-метилморфолин (NMM) (12,6 г, 124 ммоль, 13,7 мл, 5,00 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 4 часов, разбавляли H₂O (40,0 мл), экстрагировали дихлорметаном (40,0 мл * 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (50,0 мл * 1), насыщенным солевым раствором (50,0 мл * 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который применяли

непосредственно на следующей стадии без какой-либо очистки. Соединение **132** (5,20 г, неочищенное) получали в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (M-99)⁺: 145,1.

Получение соединения 134

[0633] Раствор соединения **132** (3,00 г, 12,3 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (40,0 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза и добавляли по каплям соединение **133** (0,500 М, 49,1 мл, 2,00 экв.) при -40°C. Смесь перемешивали при -40°C в течение 3 часов в атмосфере H₂, гасили добавлением насыщенного раствора NH₄Cl 20,0 мл при 0°C и затем экстрагировали этилацетатом 60,0 мл (20,0 мл * 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (30,0 мл (15,0 мл * 2)), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (SiO₂, Петролейный эфир:этилацетат = 1:0 - 0:1) с получением соединения **134** (550 мг, 1,63 ммоль, выход 13,3%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (M-99)⁺: 238,3.

Получение соединения 135

[0634] К раствору соединения **134** (550 мг, 1,63 ммоль, 1,00 экв.) в диметоксиэтаноле (DME) (4,00 мл) добавляли трет-бутоксид калия (t-BuOK) (183 мг, 1,63 ммоль, 1,00 экв.) и толуолсульфонилметилизоцианид (Tosmic) (637 мг, 3,26 ммоль, 2,00 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов, фильтровали с удалением нерастворимого твердого вещества, которое затем промывали DME (30,0 мл). Объединенные фильтраты концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ТСХ (SiO₂, Петролейный эфир:этилацетат = 3:1, R_f = 0,60) с получением соединения **135** (80,0 мг, 230 мкмоль, выход 14,1%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (M-55)⁺: 293,0.

Получение соединения 136

[0635] К раствору соединения **135** (120 мг, 344 мкмоль, 1,00 экв.) в AcOH (1,05 г, 17,5 ммоль, 1,00 экв., 50,8 экв.) добавляли HCl (6 М, 6,00 мл, 105 экв.). Смесь перемешивали при 125°C в течение 8 часов, концентрировали с получением остатка и получали соединения **136** (100 мг, неочищенное, HCl) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (M+H)⁺: 268,0.

Получение соединения 137

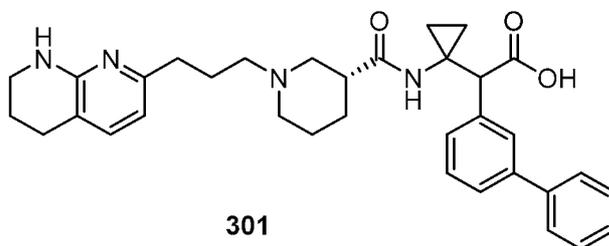
[0636] К раствору соединения **136** (100 мг, 329 мкмоль, 1,00 экв., HCl) в MeOH (2,00 мл) добавляли SOCl₂ (3,28 г, 27,6 ммоль, 2,00 экв., 83,8 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 5 часов и концентрировали с получением соединения

137 (90,0 мг, 283 мкмоль, выход 86,0%, HCl) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (M+H)⁺: 282,1.

Получение соединения 138

[0637] К раствору соединения **137** (120 мг, 292 мкмоль, 1,00 экв., Li) и соединения **10** (83,6 мг, 263 мкмоль, 0,900 экв., HCl) в дихлорметане (3,00 мл) добавляли ТЗР (372 мг, 585 мкмоль, 348 мкл, чистота 50,0%, 2,00 экв.) и DIEA (151 мг, 1,17 ммоль, 204 мкл, 4,00 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов и разбавляли насыщенным раствором NaHCO₃ (20,0 мл) и экстрагировали дихлорметаном 30,0 мл (10,0 мл * 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором 20,0 мл (10,0 мл * 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ТСХ (SiO₂, Дихлорметан:Метанол = 10:1, R_f = 0,60) с получением соединения **138** (60,0 мг, 90,0 мкмоль, выход 30,8%) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (M+H)⁺: 667,6

Пример 101: Синтез 2-([1,1'-бифенил]-3-ил)-2-(1-((R)-1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пиперидин-3-карбоксамидо)циклопропил)уксусной кислоты (**301**)



[0638] Раствор соединения **137** (60,0 мг, 90,0 мкмоль, 1,00 экв.) в HCl (4 М, 2,00 мл, 88,9 экв.) перемешивали при 60°C в течение 2 часов, концентрировали с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters xbridge 150 * 25 мм 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃) - ACN]; В%: 20% - 50%, 11 мин) с получением соединения **301** (45,0 мг, 81,4 мкмоль, выход 90,5%) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (M+H)⁺: 553,3.

[0639] Стереоизомеры соединения **301** очищали посредством препаративной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O IPA]; В%: 40% - 40%, 5,35 мин). Получали соединение **301-А** (19,74 мг, 35,5 мкмоль, выход 43,7%, чистота 99,5%) в виде смолы желтого цвета. Получали соединение **301-В** (22,47 мг, 40,7 мкмоль, выход 49,9%, чистота 100%) в виде смолы желтого цвета.

[0640] 301-A: $^1\text{H ЯМР}$ (400МГц, ДМСО- d_6) δ 8,33 (с, 1H), 7,61 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,56 - 7,50 (м, 2H), 7,47 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,41 - 7,34 (м, 2H), 7,29 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,05 - 6,89 (м, 1H), 6,28 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,08 (с, 1H), 3,51 - 3,46 (м, 2H), 3,24 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,61 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,46 - 2,41 (м, 2H), 2,27 - 2,15 (м, 3H), 2,12 - 1,96 (м, 2H), 1,78 - 1,64 (м, 4H), 1,53 - 1,42 (м, 2H), 1,35 - 1,31 (м, 1H), 1,23 (с, 1H), 0,84 - 0,68 (м, 3H), 0,62 - 0,54 (м, 1H); **ЖХ-МС** (M+H) $^+$: 553,3.

[0641] 301-B: $^1\text{H ЯМР}$ (400МГц, ДМСО- d_6) δ 8,28 (с, 1H), 7,61 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,51 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,46 (т, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,40 - 7,33 (м, 2H), 7,32 - 7,26 (м, 1H), 7,09 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,03 (ушир. с, 1H), 6,26 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,14 (с, 1H), 3,51 - 3,45 (м, 2H), 3,24 (с, 3H), 2,61 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,40 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H), 2,19 - 2,11 (м, 2H), 2,09 - 2,02 (м, 1H), 1,94 - 1,89 (м, 1H), 1,79 - 1,71 (м, 2H), 1,66 - 1,56 (м, 2H), 1,52 - 1,43 (м, 2H), 1,31 - 1,24 (м, 2H), 0,80 (с, 3H), 0,63 - 0,56 (м, 1H); **ЖХ-МС** (M+H) $^+$: 553,3.

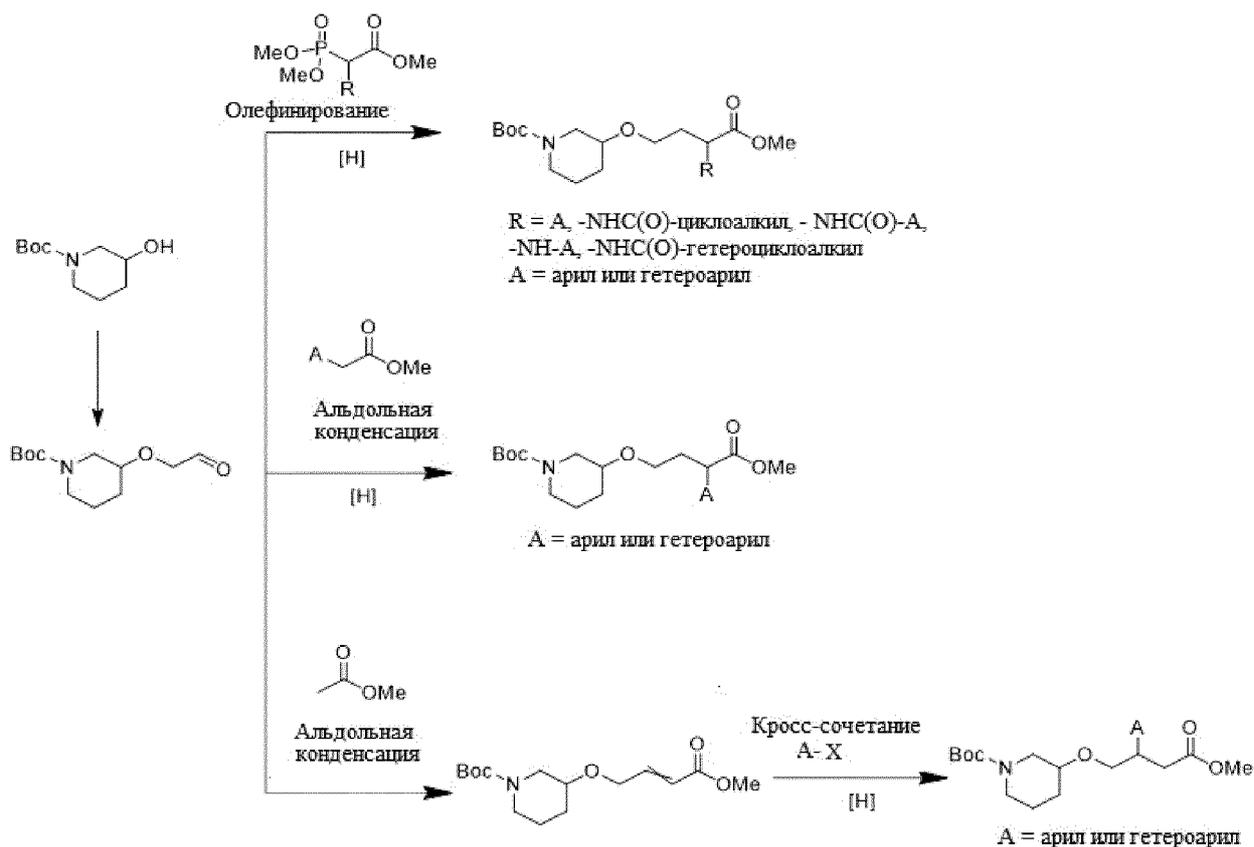


Схема 27

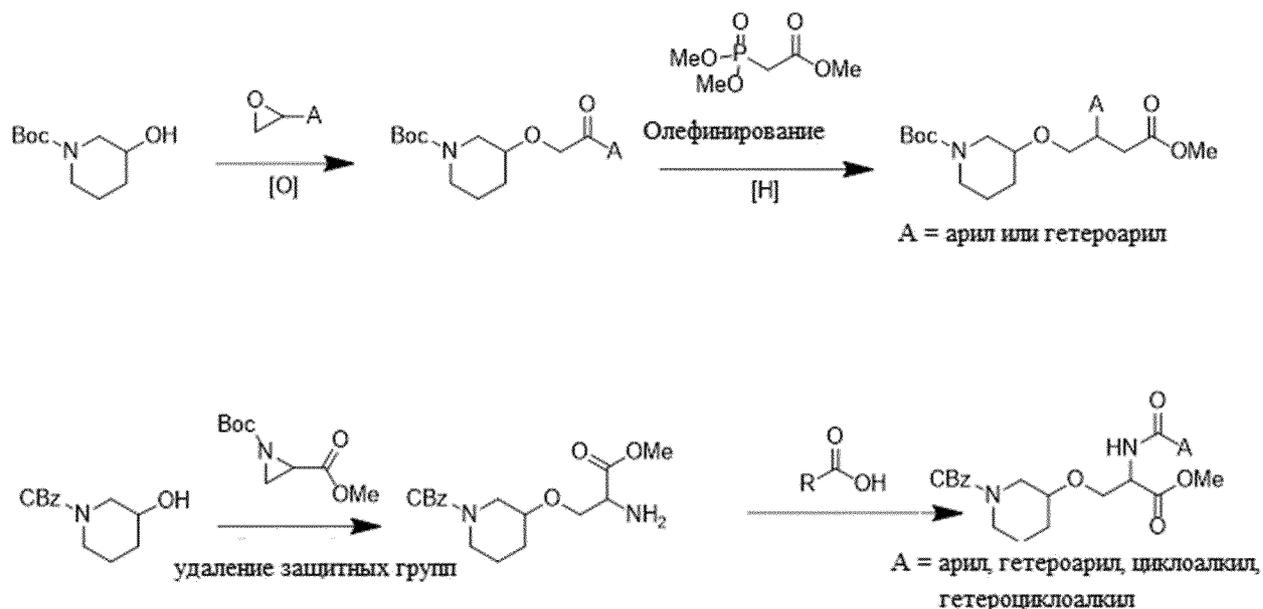
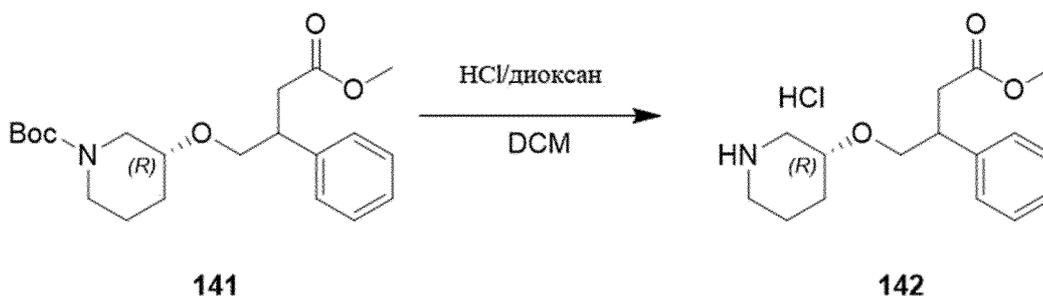


Схема 28

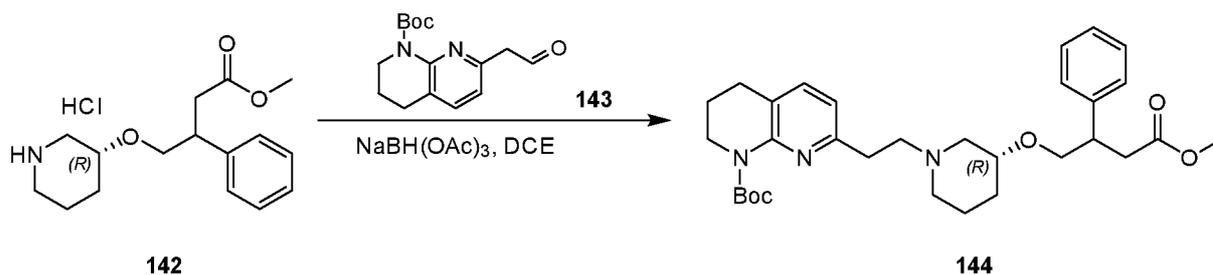
[0642] Пример 102: Синтез соединения 335

1. Общий способ получения промежуточного соединения 142



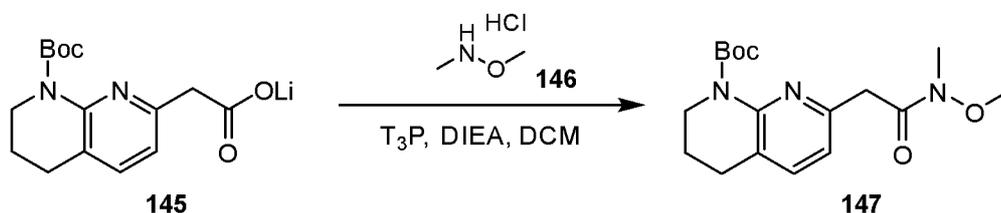
[0643] К раствору соединения **141** (590 мг, 1,56 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (5,90 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4,00 М, 5,90 мл, 15,1 экв.) при 0°C, реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Анализ методом ЖХ-МС показал, что соединение **141** было израсходовано и был обнаружен один пик с желаемой массой. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Соединение **142** (490 мг, 1,56 ммоль, выход 99,9%, HCl) получали в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС: (M+H)⁺: 278,2.

2. Общий способ получения промежуточного соединения 144.



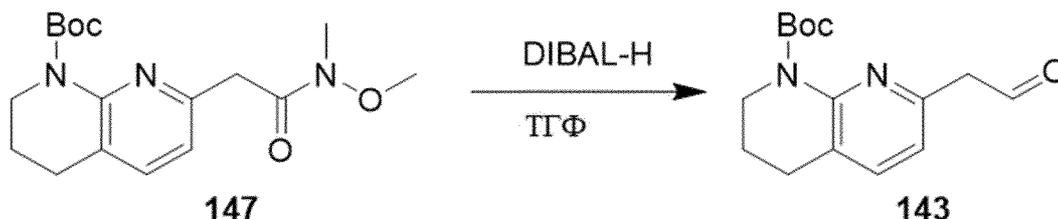
[0644] К раствору соединения **142** (50,0 мг, 159 мкмоль, 1,00 экв., HCl) и соединения **143** (66,0 мг, 239 мкмоль, 1,50 экв.) в DCE (1,00 мл) добавляли NaBH(OAc)₃ (67,5 мг, 319 мкмоль, 2,00 экв.), реакцию смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Анализ методом ЖХ-МС показал, что соединение **142** было израсходовано и был обнаружен один пик с желаемой массой. Реакционную смесь разбавляли H₂O 20,0 мл и экстрагировали смесью DCM и MeOH (DCM: MeOH = 5:1, 20,0 мл * 3), Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением остатка. Соединение **144** (70,0 мг, неочищенное) получали в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС: (M+H)⁺: 538,3.

3. Общий способ получения промежуточного соединения 7



[0645] К раствору соединения **145** (300 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв., Li) в DCM (4,00 мл) добавляли соединение **146** (147 мг, 1,50 ммоль, 1,50 экв.), T₃P (1,28 г, 2,00 ммоль, 1,19 мл, чистота 50,0%, 2,00 экв.) и DIEA (389 мг, 3,01 ммоль, 524 мкл, 3,00 экв.), реакцию смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Анализ методом ЖХ-МС показал, что соединение **145** было израсходовано и был обнаружен один пик с желаемой массой. Реакционную смесь разбавляли H₂O 20,0 мл и экстрагировали смесью DCM и MeOH (DCM: MeOH = 10:1, 20,0 мл * 3), Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (DCM:MeOH = 10:1, R_f = 0,70). Соединение **147** (250 мг, 745 мкмоль, выход 74,4%) получали в виде масла желтого цвета, и подтверждали посредством ЖХ-МС: (M+H)⁺: 336,2.

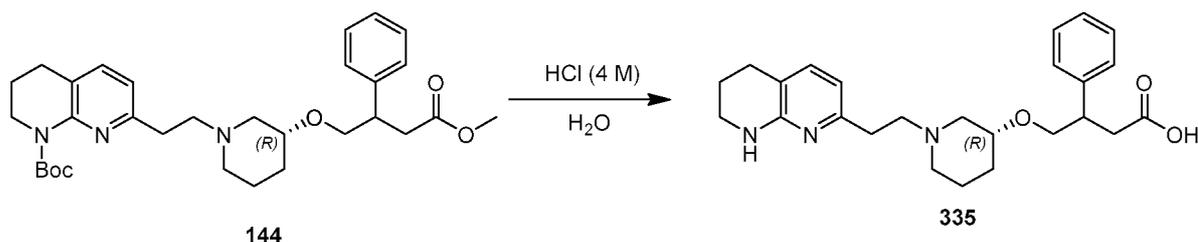
4. Общий способ получения промежуточного соединения 143.



[0646] К раствору соединения **147** (100 мг, 298 мкмоль, 1,00 экв.) в THF (5,00 мл) добавляли DIBAL-H (1,00 M, 894 мкл, 3,00 экв.) при -78°C, реакцию смесь

перемешивали при -78°C в течение 2 часов. Анализ методом ТСХ (DCM:MeOH = 10:1) показал, что соединение **147** полностью израсходовалось и образовалось в частности новое пятно. Реакционную смесь гасили H_2O 50,0 мкл, 15,0% раствором NaOH 50,0 мкл и H_2O 150 мкл при 0°C , смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Затем после фильтрования добавляли безводный раствор Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Соединение **143** (100 мг, неочищенное) получали в виде масла желтого цвета.

5. Общий способ получения соединения 335



[0647] Раствор соединения **144** (60,0 мг, 112 мкмоль, 1,00 экв.) в HCl (4,00 М, 0,600 мл, 21,5 экв.) перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Анализ методом ЖХ-МС показал, что соединение **144** было израсходовано и был обнаружен один пик с желаемой массой. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters xbridge 150 * 25 мм 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3) - ACN]; В%: 12% - 42%, 11 мин). Соединение **335** (14,94 мг, 35,3 мкмоль, выход 31,6%) получали в виде смолы желтого цвета, подтверждали посредством Н ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,27 - 7,19 (м, 5H), 7,02 - 6,99 (м, 1H), 6,29 - 6,25 (м, 2H), 3,54 - 3,50 (м, 3H), 3,22 - 3,21 (м, 5H), 2,91 - 2,85 (м, 1H), 2,70 - 2,54 (м, 6H), 2,45 - 2,41 (м, 1H), 1,93 - 1,70 (м, 5H), 1,62 - 1,57 (м, 1H), 1,39 - 1,34 (м, 1H), 1,15 - 1,01 (м, 1H). ЖХ-МС: (M+H)⁺: 424,2.

[0648] Следующие соединения, представленные в таблице 7, получали в соответствии с общими способами, представленными на схемах 1, 22, 27 и 28, или аналогичными им способами.

Таблица 7

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
336	(400 МГц, CDCl_3) δ 9,23 (ушир. с, 1H), 7,30 - 7,28 (м, 2H), 7,27 - 7,24 (м, 2H), 7,19 - 7,13 (м, 2H), 6,43 - 6,40 (м, 1H), 3,77 - 3,59 (м, 2H), 3,53 - 3,35 (м, 6H), 2,87 - 2,67 (м, 4H), 2,63 - 2,55 (м, 1H), 2,46 - 2,27 (м, 3H), 1,89 - 1,87 (м, 2H), 1,76 - 1,68 (м, 2H), 1,45 - 1,41 (м, 2H).

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
337	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,47 - 10,15 (м, 1H), 7,31 - 7,28 (м, 1H), 7,27 - 7,14 (м, 5H), 6,32 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,14 - 4,08 (м, 1H), 3,92 (с, 1H), 3,91 - 3,87 (м, 1H), 3,75 - 3,67 (м, 1H), 3,76 - 3,60 (м, 1H), 3,67 - 3,51 (м, 1H), 3,50 - 3,38 (м, 3H), 3,24 - 2,91 (м, 4H), 2,79 - 2,59 (м, 6H), 2,43 - 2,27 (м, 1H), 2,03 (с, 1H), 1,98 - 1,58 (м, 2H), 1,25 (с, 1H).
353	(400 МГц, CDCl_3) δ 9,85 (с, 1H), 7,30 - 7,22 (м, 4H), 7,22 - 7,11 (м, 2H), 6,30 - 6,27 (м, 1H), 3,93 - 3,79 (м, 1H), 3,63 (дд, $J_1 = 10,8$ Гц, $J_2 = 5,2$ Гц, 1H), 3,55 - 3,31 (м, 5H), 3,06 - 2,96 (м, 1H), 2,88 - 2,73 (м, 2H), 2,72 - 2,48 (м, 6H), 2,19 - 1,97 (м, 2H), 1,93 - 1,74 (м, 3H), 1,73 - 1,62 (м, 1H), 1,51 - 1,38 (м, 1H), 1,35 - 1,18 (м, 1H).
354	(400 МГц, CDCl_3) δ 9,58 (ушир. с, 1H), 7,31 - 7,28 (м, 3H), 7,25 (ушир. с, 1H), 7,23 - 7,10 (м, 2H), 6,28 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,89 - 3,86 (м, 1H), 3,77 - 3,72 (м, 1H), 3,64 - 3,56 (м, 1H), 3,53 - 3,36 (м, 4H), 2,98 - 2,67 (м, 8H), 2,58 (дд, $J_1 = 15,2$ Гц, $J_2 = 5,2$ Гц, 1H), 2,42 - 2,09 (м, 2H), 1,96 - 1,82 (м, 3H), 1,80 - 1,68 (м, 1H), 1,63 - 1,49 (м, 1H), 1,43 - 1,30 (м, 1H).
355	(400 МГц, CDCl_3) δ 7,28 (с, 2H), 7,27 - 7,25 (м, 1H), 7,25 - 7,06 (м, 3H), 6,40 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,72 - 3,65 (м, 2H), 3,56 - 3,34 (м, 6H), 2,72 - 2,61 (м, 6H), 2,36 (ушир. с, 2H), 1,95 - 1,75 (м, 3H), 1,65 - 1,36 (м, 3H).
356	(400 МГц, CDCl_3) δ 7,31 - 7,28 (м, 3H), 7,27 - 7,24 (м, 1H), 7,21 - 7,15 (м, 2H), 6,42 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,84 - 3,73 (м, 1H), 3,66 - 3,47 (м, 4H), 3,46 - 3,38 (м, 3H), 2,85 (дд, $J_1 = 15,2$ Гц, $J_2 = 9,2$ Гц, 1H), 2,75 - 2,65 (м, 3H), 2,63 - 2,48 (м, 2H), 2,47 - 2,33 (м, 2H), 1,95 - 1,78 (м, 3H), 1,74 - 1,63 (м, 1H), 1,58 - 1,42 (м, 2H).
357	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,29 - 7,17 (м, 5H), 7,02 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,42 (ушир. с, 1H), 6,24 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,57 - 3,47 (м, 2H), 3,32 - 3,16 (м, 4H), 2,88 (ушир. д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 2,76 - 2,54 (м, 4H), 2,48 - 2,39 (м, 3H), 2,37 - 2,27 (м, 2H), 2,03 - 1,84 (м, 2H), 1,83 - 1,68 (м, 3H), 1,66 - 1,48 (м, 3H), 1,48 - 1,27 (м, 3H), 1,15 - 0,99 (м, 1H).

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
358	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,29 - 7,16 (м, 5H), 7,01 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,39 (ушир. с, 1H), 6,24 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,56 - 3,48 (м, 2H), 3,27 - 3,16 (м, 4H), 2,82 (ушир. д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 2,72 - 2,66 (м, 1H), 2,59 (ушир. т, $J = 6,0$ Гц, 3H), 2,47 - 2,39 (м, 3H), 2,28 - 2,21 (м, 2H), 1,89 - 1,66 (м, 5H), 1,64 - 1,48 (м, 3H), 1,43 - 1,28 (м, 3H), 1,10 - 0,96 (м, 1H).
442	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,30 - 7,23 (м, 4H), 7,21 - 7,15 (м, 1H), 7,05 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,28 - 6,24 (м, 1H), 3,54 (д, $J = 3,6$ Гц, 2H), 3,26 - 3,19 (м, 4H), 2,97 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 2,69 - 2,58 (м, 4H), 2,47 - 2,38 (м, 3H), 2,32 - 2,20 (м, 2H), 1,89 - 1,78 (м, 2H), 1,78 - 1,58 (м, 6H), 1,40 - 1,28 (м, 1H), 1,08 - 1,04 (м, 1H).
445	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,47 - 7,14 (м, 6H), 7,04 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,28 - 6,21 (м, 1H), 3,23 (с, 1H), 2,64 - 2,56 (м, 4H), 2,45 - 2,35 (м, 4H), 2,31 - 2,22 (м, 2H), 1,88 - 1,56 (м, 9H), 1,39 - 1,36 (м, 2H), 1,25 - 1,21 (м, 2H), 1,04 - 1,02 (м, 2H).
456	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,64 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,54 (с, 1H), 7,50 - 7,42 (м, 3H), 7,40 - 7,33 (м, 2H), 7,25 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,04 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 6,25 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,65 - 3,60 (м, 2H), 3,32 - 3,26 (м, 3H), 3,23 - 3,22 (м, 3H), 3,01 - 2,94 (м, 1H), 2,75 - 2,69 (м, 1H), 2,62 - 2,54 (м, 4H), 2,44 - 2,37 (м, 2H), 2,34 - 2,24 (м, 2H), 1,78 - 1,70 (м, 4H), 1,64 - 1,56 (м, 1H), 1,42 - 1,30 (м, 1H), 1,23 (с, 1H), 1,13 - 0,99 (м, 1H).
457	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,64 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,54 (с, 1H), 7,51 - 7,43 (м, 3H), 7,40 - 7,33 (м, 2H), 7,25 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,25 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,62 (д, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,39 - 3,30 (м, 3H), 3,23 - 3,22 (м, 3H), 2,91 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 2,76 - 2,70 (м, 1H), 2,64 - 2,56 (м, 4H), 2,45 - 2,37 (м, 2H), 2,33 - 2,23 (м, 2H), 1,88 - 1,80 (м, 2H), 1,76 - 1,67 (м, 4H), 1,42 - 1,35 (м, 1H), 1,13 - 1,03 (м, 1H).

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
458	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,63 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,45 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,38 - 7,30 (м, 3H), 7,05 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 6,27 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,63 - 3,56 (м, 3H), 3,24 (т, $J = 5,6$ Гц, 1H), 3,01 (д, $J = 9,6$ Гц, 1H), 2,76 - 2,64 (м, 2H), 2,60 (т, $J = 6,0$ Гц, 3H), 2,47 - 2,40 (м, 4H), 2,34 - 2,31 (м, 1H), 2,01 - 1,90 (м, 1H), 1,85 - 1,77 (м, 2H), 1,76 - 1,70 (м, 3H), 1,66 - 1,59 (м, 1H), 1,44 - 1,33 (м, 1H), 1,16 - 1,05 (м, 1H).
459	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,63 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,45 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,38 - 7,31 (м, 3H), 7,03 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,25 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,58 (д, $J = 6,8$ Гц, 3H), 3,23 (т, $J = 4,0$ Гц, 1H), 2,90 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 2,77 - 2,64 (м, 2H), 2,59 (т, $J = 6,0$ Гц, 3H), 2,44 - 2,36 (м, 3H), 2,31 - 2,21 (м, 2H), 1,90 - 1,80 (м, 2H), 1,77 - 1,67 (м, 4H), 1,65 - 1,59 (м, 1H), 1,43 - 1,32 (м, 1H), 1,10 - 1,03 (м, 1H).
460	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,42 - 7,21 (м, 9H), 7,17 - 7,05 (м, 2H), 6,27 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,51 - 3,40 (м, 4H), 3,24 (ушир. с, 2H), 3,10 - 3,04 (м, 1H), 2,89 (ушир. д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 2,63 - 2,58 (м, 2H), 2,56 - 2,54 (м, 1H), 2,45 - 2,35 (м, 2H), 2,31 - 2,23 (м, 1H), 2,17 - 2,08 (м, 1H), 1,79 - 1,69 (м, 4H), 1,66 - 1,57 (м, 2H), 1,53 - 1,46 (м, 1H), 1,39 - 1,23 (м, 2H), 1,06 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 0,95 - 0,84 (м, 1H).
461	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,43 - 7,30 (м, 7H), 7,26 - 7,22 (м, 1H), 7,14 - 7,04 (м, 2H), 6,84 (ушир. с, 1H), 6,25 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 3,59 - 3,46 (м, 2H), 3,45 - 3,38 (м, 2H), 3,23 (ушир. с, 2H), 3,05 - 2,97 (м, 1H), 2,76 (ушир. д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 2,62 - 2,58 (м, 2H), 2,56 - 2,53 (м, 1H), 2,44 - 2,33 (м, 2H), 2,27 - 2,14 (м, 2H), 1,81 - 1,61 (м, 6H), 1,56 - 1,47 (м, 2H), 1,29 - 1,22 (м, 1H), 1,10 - 0,83 (м, 2H).
462	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,10 - 7,01 (м, 2H), 6,67 (с, 1H), 6,54 - 6,45 (м, 3H), 6,26 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,98 - 3,89 (м, 4H), 3,63 (д, $J = 11,2$ Гц, 1H), 3,54 - 3,48 (м, 2H), 3,29 (с, 1H), 3,25 - 3,22 (м, 3H), 3,14 - 3,12 (м, 1H), 2,98 - 2,92 (м, 1H), 2,69 - 2,64 (м, 1H), 2,63 - 2,57 (м, 4H), 2,44 - 2,39 (м, 3H), 2,35 - 2,25 (м, 3H), 2,04 - 1,81 (м, 6H), 1,77 - 1,65 (м, 6H).

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
463	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,09 - 7,02 (м, 2H), 6,64 (с, 1H), 6,54 - 6,46 (м, 3H), 6,25 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,96 - 3,91 (м, 4H), 3,65 - 3,60 (м, 2H), 3,52 - 3,50 (м, 2H), 3,24 - 3,23 (м, 3H), 3,16 - 3,13 (м, 2H), 2,91 - 2,86 (м, 1H), 2,60 (т, $J = 6,4$ Гц, 4H), 2,43 - 2,38 (м, 3H), 2,28 - 2,21 (м, 2H), 2,03 - 1,92 (м, 2H), 1,89 - 1,82 (м, 3H), 1,76 - 1,71 (м, 2H), 1,69 - 1,60 (м, 4H), 1,44 - 1,34 (м, 1H), 1,11 - 1,01 (м, 1H).
464	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,10 - 7,02 (м, 2H), 6,59 (с, 1H), 6,50 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H), 6,27 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,96 - 3,91 (м, 4H), 3,62 (д, $J = 9,2$ Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 3,26 - 3,23 (м, 4H), 3,19 - 3,17 (м, 2H), 3,00 - 2,96 (м, 1H), 2,73 - 2,64 (м, 3H), 2,60 (т, $J = 5,2$ Гц, 3H), 2,45 (с, 2H), 2,03 - 1,97 (м, 2H), 1,94 - 1,83 (м, 3H), 1,75 - 1,65 (м, 7H), 1,45 (с, 1H).
465	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,08 - 7,02 (м, 2H), 6,64 (с, 1H), 6,53 - 6,46 (м, 3H), 6,25 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,96 - 3,90 (м, 4H), 3,63 (д, $J = 10,4$ Гц, 1H), 3,55 - 3,49 (м, 2H), 3,29 - 3,22 (м, 5H), 3,14 - 3,10 (м, 1H), 2,94 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 2,68 - 2,63 (м, 1H), 2,60 (т, $J = 6,0$ Гц, 4H), 2,45 - 2,39 (м, 3H), 2,31 - 2,24 (м, 2H), 2,02 - 1,80 (м, 6H), 1,77 - 1,65 (м, 6H).
481	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,08 - 7,02 (м, 2H), 6,99 - 6,93 (м, 2H), 6,91 - 6,85 (м, 1H), 6,26 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,60 - 3,45 (м, 4H), 3,28 - 3,21 (м, 3H), 2,98 (д, $J = 9,6$ Гц, 1H), 2,66 - 2,55 (м, 4H), 2,48 - 2,37 (м, 3H), 2,35 - 2,20 (м, 2H), 1,90 - 1,78 (м, 3H), 1,77 - 1,71 (м, 3H), 1,70 - 1,66 (м, 1H), 1,63 - 1,55 (м, 1H), 1,42 - 1,30 (м, 1H), 1,10 - 0,95 (м, 1H), 0,93 - 0,84 (м, 2H), 0,64 - 0,55 (м, 2H).
489	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,21 (дд, $J_1 = 3,6$ Гц, $J_2 = 2,0$ Гц, 2H), 7,29 (т, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,06 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,89 (ушир. с, 1H), 6,26 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,57 (дд, $J_1 = 6,8$ Гц, $J_2 = 2,4$ Гц, 2H), 3,30 - 3,14 (м, 4H), 2,96 (ушир. д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 2,70 - 2,55 (м, 4H), 2,48 - 2,35 (м, 3H), 2,35 - 2,21 (м, 2H), 1,94 - 1,83 (м, 2H), 1,82 - 1,64 (м, 6H), 1,63 - 1,54 (м, 1H), 1,37 - 1,22 (м, 1H), 1,08 - 1,00 (м, 1H), 1,00 - 0,93 (м, 2H), 0,74 - 0,67 (м, 2H).

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
490	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,25 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,06 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,01 (дд, $J_1 = 5,2$ Гц, $J_2 = 1,2$ Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,26 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,59 - 3,55 (м, 3H), 3,34 - 3,31 (м, 2H), 3,25 - 3,21 (м, 3H), 2,91 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 2,68 - 2,58 (м, 4H), 2,52 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 2,44 - 2,39 (м, 2H), 2,33 - 2,24 (м, 2H), 2,04 - 1,99 (м, 1H), 1,85 - 1,81 (м, 1H), 1,76 - 1,66 (м, 4H), 1,41 - 1,33 (м, 1H), 1,27 - 1,21 (м, 1H), 1,09 - 1,00 (м, 1H), 0,91 - 0,86 (м, 4H).
491	(400 МГц, ДМСО- $d_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ 7,20 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,11 - 7,04 (м, 3H), 6,26 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,00 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,95 - 3,88 (м, 1H), 3,77 (кв., $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,56 - 3,51 (м, 4H), 3,34 - 3,29 (м, 1H), 3,26 - 3,20 (м, 3H), 3,19 - 3,14 (м, 1H), 2,94 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 2,69 - 2,63 (м, 1H), 2,60 (т, $J = 6,0$ Гц, 3H), 2,45 - 2,38 (м, 3H), 2,33 - 2,24 (м, 3H), 1,92 - 1,84 (м, 2H), 1,77 - 1,72 (м, 4H), 1,63 - 1,56 (м, 1H), 1,39 - 1,31 (м, 1H), 1,26 - 1,19 (м, 1H), 1,09 - 0,98 (м, 1H).
493	(400 МГц, ДМСО- $d_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ 7,21 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,11 - 7,03 (м, 3H), 6,26 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,00 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,95 - 3,88 (м, 1H), 3,77 (кв., $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,54 - 3,49 (м, 4H), 3,36 - 3,30 (м, 2H), 3,25 - 3,19 (м, 3H), 2,89 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 2,69 - 2,64 (м, 1H), 2,59 (т, $J = 6,4$ Гц, 3H), 2,46 - 2,37 (м, 3H), 2,35 - 2,23 (м, 3H), 1,91 - 1,86 (м, 1H), 1,83 - 1,78 (м, 1H), 1,76 - 1,67 (м, 4H), 1,65 - 1,59 (м, 1H), 1,43 - 1,33 (м, 1H), 1,23 - 1,21 (м, 1H), 1,15 - 1,03 (м, 1H).
506	(400 МГц, ДМСО- $d_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ 7,20 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,11 - 7,04 (м, 3H), 6,27 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,00 (т, $J = 6,8$ Гц, 1H), 3,95 - 3,88 (м, 1H), 3,77 (кв., $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,50 - 3,47 (м, 2H), 3,37 - 3,20 (м, 5H), 3,19 - 3,12 (м, 1H), 2,94 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 2,68 - 2,62 (м, 1H), 2,61 - 2,54 (м, 4H), 2,45 - 2,38 (м, 3H), 2,33 - 2,23 (м, 3H), 1,93 - 1,84 (м, 2H), 1,78 - 1,71 (м, 4H), 1,63 - 1,57 (м, 1H), 1,39 - 1,31 (м, 1H), 1,28 - 1,20 (м, 1H), 1,10 - 0,99 (м, 1H).

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
507	(400 МГц, ДМСО- d_6 +D ₂ O) δ 7,20 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,10 - 7,04 (м, 3H), 6,26 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,00 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,94 - 3,88 (м, 1H), 3,77 (кв., $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,53 - 3,47 (м, 4H), 3,35 - 3,28 (м, 2H), 3,25 - 3,18 (м, 3H), 2,87 (д, $J = 10,8$ Гц, 1H), 2,68 - 2,62 (м, 1H), 2,61 - 2,57 (м, 3H), 2,46 - 2,37 (м, 3H), 2,32 - 2,21 (м, 3H), 1,90 - 1,81 (м, 2H), 1,75 - 1,67 (м, 4H), 1,63 - 1,57 (м, 1H), 1,41 - 1,31 (м, 1H), 1,28 - 1,18 (м, 1H), 1,11 - 1,01 (м, 1H).
508	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,08 - 7,02 (м, 2H), 6,99 - 6,93 (м, 1H), 6,91 - 6,85 (м, 2H), 6,26 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,58 - 3,50 (м, 3H), 3,35 - 3,27 (м, 1H), 2,23 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,89 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 2,65 - 2,55 (м, 4H), 2,49 - 2,36 (м, 3H), 2,34 - 2,18 (м, 2H), 1,90 - 1,78 (м, 3H), 1,77 - 1,70 (м, 3H), 1,69 - 1,62 (м, 2H), 1,61 - 1,55 (м, 1H), 1,42 - 1,31 (м, 1H), 1,09 - 0,97 (м, 1H), 0,94 - 0,84 (м, 2H), 0,65 - 0,56 (м, 2H).
513	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,21 (ушир. с, 2H), 7,30 (с, 1H), 7,05 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,81 (ушир. с, 1H), 6,26 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,61 - 3,51 (м, 2H), 3,35 - 3,28 (м, 1H), 3,24 - 3,23 (м, 3H), 2,88 (ушир. д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 2,67 (дд, $J_1 = 16,0$ Гц, $J_2 = 6,8$ Гц, 1H), 2,60 (ушир. т, $J = 6,4$ Гц, 3H), 2,48 - 2,35 (м, 3H), 2,31 - 2,23 (м, 2H), 1,93 - 1,57 (м, 9H), 1,39 - 1,23 (м, 1H), 1,05 - 1,03 (м, 1H), 1,00 - 0,94 (м, 2H), 0,76 - 0,66 (м, 2H).
514	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,25 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,07 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,00 (дд, $J_1 = 4,8$ Гц, $J_2 = 1,2$ Гц, 2H), 6,27 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,58 (д, $J = 6,8$ Гц, 3H), 3,25 - 3,22 (м, 3H), 3,15 (т, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,01 (д, $J = 9,6$ Гц, 1H), 2,68 - 2,63 (м, 1H), 2,61 (т, $J = 6,4$ Гц, 3H), 2,52 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 2,46 - 2,42 (м, 2H), 2,34 - 2,26 (м, 2H), 2,05 - 1,98 (м, 1H), 1,92 - 1,84 (м, 1H), 1,77 - 1,73 (м, 3H), 1,63 - 1,57 (м, 1H), 1,40 - 1,32 (м, 1H), 1,25 - 1,22 (м, 1H), 1,08 - 0,99 (м, 1H), 0,91 - 0,86 (м, 4H).
568	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,47 (ушир. с, 1H), 7,35 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,11 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,75 (дд, $J_1 = 8,0$ Гц, $J_2 = 2,0$ Гц, 1H), 6,69 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,48 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,74 - 3,71 (м, 3H), 3,61 - 3,57 (м, 3H), 3,34 - 3,30 (м, 3H), 3,23 - 3,14 (м, 3H), 3,03 - 3,00 (м, 4H), 2,94 - 2,91 (м, 3H), 2,67 - 2,61 (м, 5H), 2,07 - 2,06 (м, 2H), 1,80 - 1,72 (м, 5H), 1,45 (ушир. с, 1H), 1,22 (с, 6H).

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
569	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,10 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,04 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,74 (дд, $J_1 = 8,4$ Гц, $J_2 = 2,0$ Гц, 1H), 6,67 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6,25 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,73 (т, $J = 4,8$ Гц, 2H), 3,52 (д, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,36 - 3,29 (м, 1H), 3,23 - 3,22 (м, 3H), 3,01 (т, $J = 4,8$ Гц, 2H), 2,90 - 2,86 (м, 3H), 2,60 - 2,58 (м, 4H), 2,42 - 2,40 (м, 3H), 2,30 - 2,21 (м, 2H), 1,75 - 1,67 (м, 8H), 1,42 - 1,33 (м, 1H), 1,22 (с, 6H), 1,10 - 1,01 (м, 1H).
570	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,10 - 7,01 (м, 2H), 6,78 (с, 1H), 6,71 (дд, $J_1 = 8,2$ Гц, $J_2 = 2,0$ Гц, 1H), 6,67 (ушир. с, 1H), 6,61 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,25 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,60 - 3,46 (м, 3H), 3,30 - 3,21 (м, 3H), 3,15 - 3,11 (м, 1H), 3,03 - 2,98 (м, 2H), 2,95 (ушир. д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 2,77 (с, 2H), 2,68 - 2,57 (м, 4H), 2,46 - 2,38 (м, 3H), 2,32 - 2,26 (м, 2H), 1,86 - 1,67 (м, 6H), 1,66 - 1,58 (м, 3H), 1,39 - 1,25 (м, 3H), 1,06 (ушир. д, $J = 12,6$ Гц, 1H), 0,95 (с, 6H).
571	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,11 - 7,01 (м, 2H), 6,81 (с, 1H), 6,75 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,61 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,26 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,55 - 3,51 (м, 4H), 3,24 - 3,23 (м, 3H), 3,10 (т, $J = 5,2$ Гц, 4H), 2,94 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 2,68 - 2,64 (м, 1H), 2,63 - 2,57 (м, 4H), 2,44 - 2,39 (м, 3H), 2,33 - 2,25 (м, 2H), 1,91 - 1,80 (м, 2H), 1,78 - 1,68 (м, 5H), 1,63 - 1,56 (м, 1H), 1,41 (т, $J = 5,6$ Гц, 4H), 0,94 (с, 6H).
572	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,11 - 7,01 (м, 2H), 6,78 (с, 1H), 6,74 - 6,65 (м, 2H), 6,61 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,25 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,52 (ушир. д, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,34 - 3,28 (м, 1H), 3,23 - 3,20 (м, 2H), 3,19 - 3,11 (м, 1H), 3,03 - 2,98 (м, 2H), 2,90 (ушир. д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 2,77 (с, 2H), 2,68 - 2,57 (м, 4H), 2,48 - 2,33 (м, 4H), 2,32 - 2,22 (м, 2H), 1,86 - 1,83 (м, 2H), 1,76 - 1,67 (м, 4H), 1,66 - 1,59 (м, 3H), 1,46 - 1,35 (м, 1H), 1,33 - 1,27 (м, 2H), 1,12 - 1,02 (м, 1H), 0,95 (с, 6H).
573	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,11 - 7,02 (м, 2H), 6,81 (с, 1H), 6,77 - 6,72 (м, 1H), 6,65 (с, 1H), 6,61 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,25 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,52 (д, $J = 6,8$ Гц, 4H), 3,23 (с, 3H), 3,10 (т, $J = 5,6$ Гц, 4H), 2,88 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 2,68 - 2,64 (м, 1H), 2,60 (т, $J = 6,4$ Гц, 4H), 2,46 - 2,39 (м, 3H), 2,33 - 2,25 (м, 2H), 1,87 - 1,80 (м, 2H), 1,76 - 1,65 (м, 5H), 1,63 - 1,57 (м, 1H), 1,41 (т, $J = 5,6$ Гц, 4H), 0,94 (с, 6H).

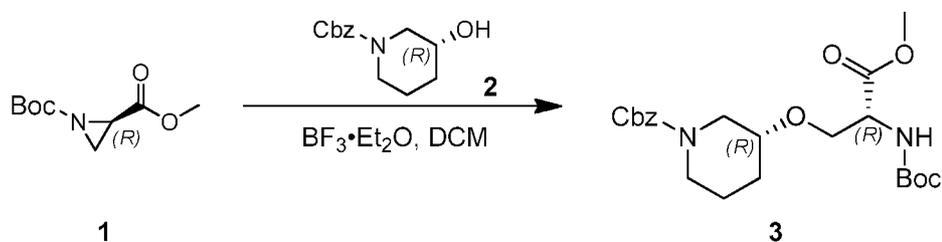
Соединение №	Данные ^1H ЯМР
574	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,42 - 7,33 (м, 2H), 7,32 - 7,24 (м, 2H), 7,05 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,26 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,05 (с, 1H), 3,61 (д, $J = 10,4$ Гц, 2H), 3,32 - 3,21 (м, 6H), 2,99 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 2,73 - 2,67 (м, 1H), 2,60 (т, $J = 6,0$ Гц, 3H), 2,52 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 2,48 - 2,37 (м, 3H), 2,35 - 2,31 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,95 - 1,85 (м, 1H), 1,78 - 1,72 (м, 4H), 1,62 - 1,57 (м, 1H), 1,40 - 1,31 (м, 1H), 1,11 - 1,00 (м, 1H).
575	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,43 - 7,36 (м, 2H), 7,34 - 7,27 (м, 2H), 7,24 - 7,09 (м, 1H), 6,35 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,06 (с, 1H), 3,72 (с, 1H), 3,68 - 3,58 (м, 3H), 3,38 - 3,31 (м, 2H), 3,28 - 3,22 (м, 3H), 3,00 (с, 2H), 2,82 (дд, $J_1 = 16,0$ Гц, $J_2 = 5,6$ Гц, 1H), 2,65 - 2,61 (м, 2H), 2,60 - 2,54 (м, 2H), 2,52 (д, $J = 1,6$ Гц, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,97 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 1,79 - 1,72 (м, 3H), 1,70 - 1,61 (м, 1H), 1,55 (с, 1H), 1,35 - 1,07 (м, 2H).
576	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,49 - 7,37 (м, 4H), 7,05 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,26 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,62 (д, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,34 - 3,29 (м, 4H), 3,23 (с, 3H), 2,98 (д, $J = 9,6$ Гц, 1H), 2,74 - 2,67 (м, 1H), 2,62 - 2,53 (м, 4H), 2,46 - 2,36 (м, 3H), 2,32 (с, 3H), 1,95 - 1,84 (м, 1H), 1,78 - 1,72 (м, 4H), 1,63 - 1,55 (м, 1H), 1,43 - 1,28 (м, 1H), 1,12 - 1,00 (м, 1H).
577	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,50 - 7,37 (м, 4H), 7,05 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,71 (с, 1H), 6,25 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,63 - 3,60 (м, 2H), 3,39 - 3,33 (м, 4H), 3,23 (с, 3H), 2,93 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 2,77 - 2,69 (м, 1H), 2,63 - 2,54 (м, 4H), 2,45 - 2,37 (м, 3H), 2,32 (с, 3H), 1,84 - 1,79 (м, 1H), 1,77 - 1,69 (м, 4H), 1,66 - 1,60 (м, 1H), 1,45 - 1,33 (м, 1H), 1,19 - 1,03 (м, 1H) δ 7,64 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,54 (с, 1H), 7,51 - 7,43 (м, 3H), 7,40 - 7,33 (м, 2H), 7,25 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,25 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,62 (д, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,39 - 3,30 (м, 3H), 3,23 - 3,22 (м, 3H), 2,91 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 2,76 - 2,70 (м, 1H), 2,64 - 2,56 (м, 4H), 2,45 - 2,37 (м, 2H), 2,33 - 2,23 (м, 2H), 1,88 - 1,80 (м, 2H), 1,76 - 1,67 (м, 4H), 1,42 - 1,35 (м, 1H), 1,13 - 1,03 (м, 1H).

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
579	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,04 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,58 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6,49 (с, 1H), 6,25 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 3,72 (т, $J = 4,0$ Гц, 2H), 3,56 - 3,45 (м, 3H), 3,32 (с, 2H), 3,23 (д, $J = 4,0$ Гц, 2H), 3,10 (т, $J = 4,0$ Гц, 1H), 3,00 - 2,93 (м, 3H), 2,88 (с, 2H), 2,67 - 2,64 (м, 2H), 2,59 (т, $J = 8,0$ Гц, 4H), 2,33 - 2,29 (м, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,84 - 1,79 (м, 2H), 1,75 - 1,58 (м, 6H), 1,22 (с, 6H).
581	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,04 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,66 (с, 1H), 6,58 (д, $J = 16$ Гц, 2H), 6,49 (с, 1H), 6,25 (с, $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,72 (т, $J = 4,0$ Гц, 3H), 3,50 (д, $J = 8,0$ Гц, 3H), 3,33 - 3,31 (м, 2H), 3,23 (с, 2H), 3,13 (кв., $J = 8,0$ Гц, 1H), 2,99 (т, $J = 4,0$ Гц, 2H), 2,90 - 2,88 (м, 3H), 2,66 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 2,60 (кв., $J = 4,0$ Гц, 4H), 2,41 (кв., $J = 8,0$ Гц, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,84 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 1,77 - 1,59 (м, 6H), 1,22 (с, 6H).
647	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,30 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,07 (ушир. д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,95 (ушир. д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,63 (ушир. с, 1H), 6,28 (ушир. д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,75 (ушир. с, 2H), 3,62 - 3,53 (м, 3H), 3,46 (с, 1H), 3,30 - 3,17 (м, 4H), 3,08 (ушир. д, $J = 10,4$ Гц, 1H), 2,88 (с, 2H), 2,74 - 2,70 (м, 4H), 2,67 (ушир. д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 2,61 (ушир. т, $J = 5,6$ Гц, 3H), 2,48 - 2,40 (м, 3H), 1,93 - 1,63 (м, 7H), 1,48 (ушир. с, 1H), 1,26 (с, 6H).
648	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,29 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,07 - 7,00 (м, 2H), 6,93 (ушир. д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,73 (ушир. с, 1H), 6,25 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,75 (ушир. с, 2H), 3,58 - 3,52 (м, 2H), 3,33 - 3,28 (м, 1H), 3,25 - 3,20 (м, 3H), 2,88 (ушир. с, 3H), 2,74 (с, 2H), 2,68 - 2,56 (м, 4H), 2,47 - 2,37 (м, 3H), 2,33 - 2,19 (м, 2H), 1,91 - 1,81 (м, 2H), 1,77 - 1,56 (м, 6H), 1,44 - 1,34 (м, 1H), 1,26 (с, 6H), 1,12 - 0,99 (м, 1H).
649	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,18 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,31 (ушир. с, 1H), 7,06 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,71 (ушир. с, 1H), 6,27 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 3,64 - 3,52 (м, 3H), 3,39 - 3,35 (м, 4H), 3,25 - 3,21 (м, 3H), 2,93 (ушир. д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 2,73 - 2,67 (м, 2H), 2,60 (ушир. т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,54 (с, 1H), 2,48 - 2,28 (м, 4H), 2,11 - 1,95 (м, 5H), 1,86 - 1,57 (м, 6H), 1,51 - 1,32 (м, 1H), 1,23 (с, 1H), 1,19 - 1,06 (м, 1H).

Соединение №	Данные ¹ H ЯМР
650	(400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,05 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 6,69 (с, 1H), 6,26 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 3,71 (с, 2H), 3,53 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 3,25 (с, 2H), 3,25 - 3,10 (м, 2H), 3,05 (с, 2H), 2,96 (с, 2H), 2,90 - 2,85 (м, 1H), 2,66 (с, 1H), 2,61 - 2,58 (м, 3H), 2,45 - 2,42 (м, 3H), 2,42 - 2,41 (м, 2H), 1,84 - 1,81 (м, 2H), 1,75 - 1,68 (м, 6H), 1,37 - 1,36 (м, 2H), 1,20 (с, 6H).
651	(400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,13 - 7,08 (м, 1H), 7,05 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,79 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,70 - 6,65 (м, 2H), 6,26 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 3,57 - 3,48 (м, 3H), 3,35 (с, 2H), 3,23 (т, J = 5,6 Гц, 4H), 3,18 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 3,01 (с, 2H), 2,92 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 2,70 - 2,63 (м, 2H), 2,60 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 2,48 - 2,40 (м, 3H), 2,38 - 2,28 (м, 2H), 2,14 - 2,05 (м, 2H), 2,01 - 1,94 (м, 1H), 1,86 - 1,78 (м, 2H), 1,76 - 1,72 (м, 2H), 1,65 - 1,59 (м, 1H), 1,43 - 1,36 (м, 1H), 1,23 (с, 1H), 1,07 (с, 6H).

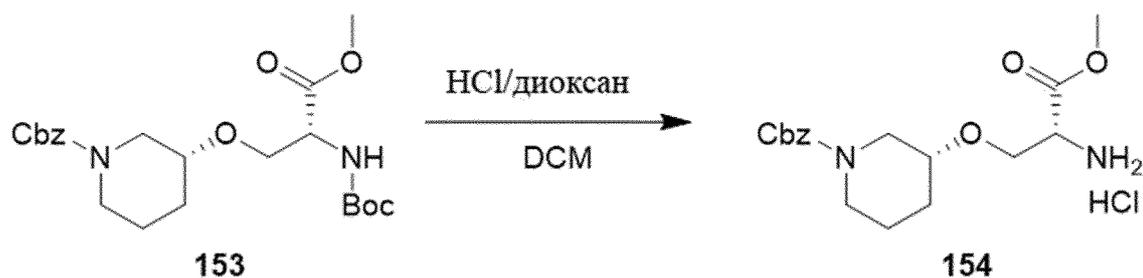
[0649] Пример 102: Синтез соединения **382**

1. Общий способ получения промежуточного соединения 153



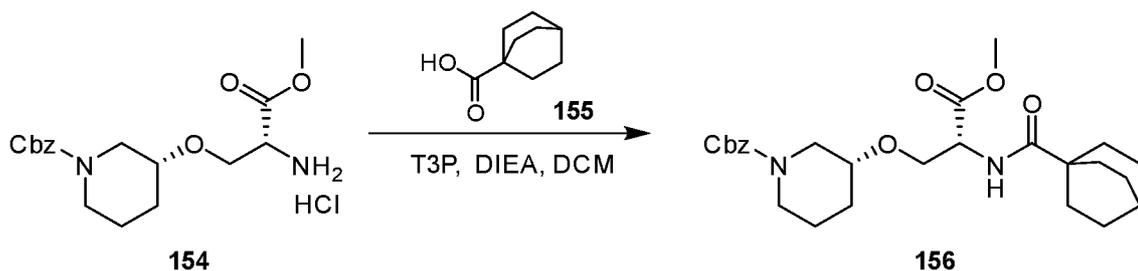
[0650] К раствору соединения **151** (0,500 г, 2,48 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (5,00 мл) добавляли соединение **152** (1,17 г, 4,97 ммоль, 2,00 экв.) и BF₃·Et₂O (35,2 мг, 248 мкмоль, 30,6 мкл, 0,100 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Анализ методом ЖХ-МС показал, что было обнаружено ~ 35,9% желаемой массы. Реакционную смесь разбавляли DCM (20,0 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (15,0 мл * 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (SiO₂, Петролейный эфир:EtOAc = 1:1). Соединение **153** (0,300 г, 687 мкмоль, выход 27,6%) получали в виде масла светло-желтого цвета и подтверждали посредством ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,43 - 7,26 (м, 5H), 5,07 (с, 2H), 4,19 (кв., J = 6,4 Гц, 1H), 3,70 - 3,40 (м, 10H), 1,86 - 1,72 (м, 1H), 1,67 - 1,57 (м, 1H), 1,55 - 1,43 (м, 2H), 1,37 (с, 9H).

2. Общий способ получения промежуточного соединения 154



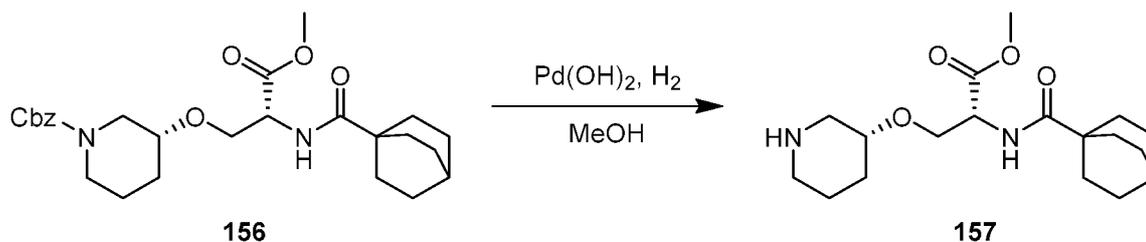
[0651] К раствору соединения **153** (0,250 г, 572 мкмоль, 1,00 экв.) в DCM (2,00 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4,00 М, 2,86 мл, 20,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Анализ методом ЖХ-МС показал, что соединение **153** было полностью израсходовано и был обнаружен один основной пик с желаемой массой. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Соединение **154** (0,200 г, неочищенное, HCl) получали в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС: (M+H)⁺: 337,2

3. Общий способ получения промежуточного соединения 156



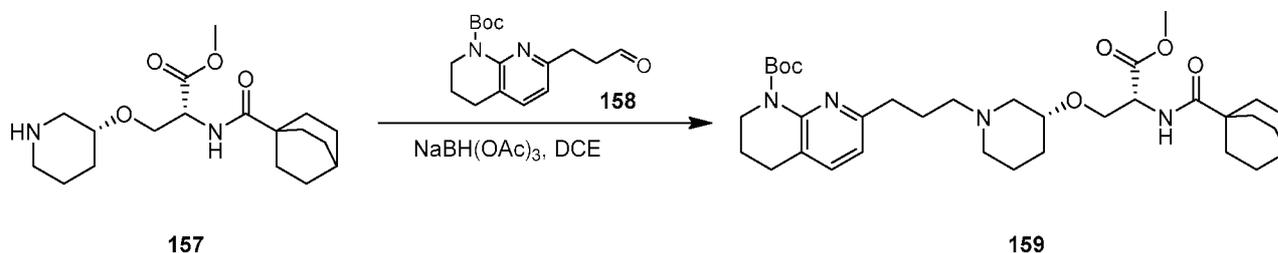
[0652] Смесь соединения **154** (0,200 г, 536 мкмоль, 1,00 экв., HCl), соединения **5** (99,2 мг, 643 мкмоль, 1,20 экв.), T3P (682 мг, 1,07 ммоль, 638 мкл, чистота 50,0%, 2,00 экв.), DIEA (138 мг, 1,07 ммоль, 186 мкл, 2,00 экв.) в DCM (2,00 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, и затем смесь перемешивали при 25°C в течение 8 часов в атмосфере H₂. Анализ методом ЖХ-МС показал, что соединение **154** было полностью израсходовано и был обнаружен один основной пик с желаемой массой. Реакционную смесь разбавляли водой (10,0 мл) и экстрагировали DCM (8,00 мл * 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (15,0 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (SiO₂, Петролейный эфир:EtOAc = 1:1). Соединение **156** (150 мг, неочищенное) получали в виде масла светло-желтого цвета и подтверждали методом ЖХ-МС (M+H)⁺: 473,2.

4. Общий способ получения промежуточного соединения 157



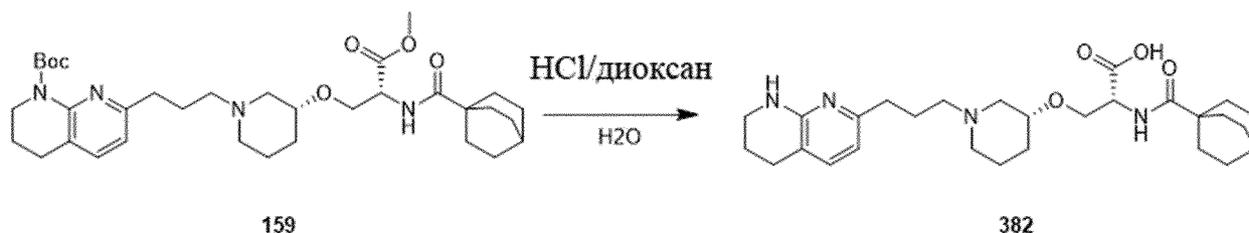
[0653] К раствору соединения **156** (0,130 г, 275 мкмоль, 1,00 экв.) в MeOH (2,00 мл) добавляли Pd(OH)₂ (20%, 10 мг) в атмосфере H₂. Суспензию дегазировали, продували H₂ 3 раза. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 4 часов. Анализ методом ЖХ-МС показал, что соединение **156** было полностью израсходовано и был обнаружен один основной пик с желаемой массой. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Соединение **157** (80,0 мг, неочищенное) получали в виде масла светло-желтого цвета и подтверждали посредством Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,38 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,71 - 4,65 (м, 1H), 3,90 (дд, *J*₁ = 9,2 Гц, *J*₂ = 2,8 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,67 (дд, *J*₁ = 9,2 Гц, *J*₂ = 3,2 Гц, 1H), 3,36 - 3,31 (м, 1H), 2,91 - 2,86 (м, 1H), 2,80 - 2,72 (м, 1H), 1,98 - 1,85 (м, 2H), 1,77 - 1,68 (м, 8H), 1,66 - 1,58 (м, 7H), 1,49 - 1,40 (м, 1H), 1,27 - 1,16 (м, 1H).

5. Общий способ получения промежуточного соединения 159



[0654] Смесь соединения **157** (70,0 мг, 206 мкмоль, 1,00 экв.), соединения **158** (120 мг, 413 мкмоль, 2,00 экв.), NaBH(OAc)₃ (65,7 мг, 310 мкмоль, 1,50 экв.) в DCE (1,00 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, и затем смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов в атмосфере H₂. Анализ методом ЖХ-МС показал, что обнаружено 21,9% желаемой массы. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (SiO₂, DCM: MeOH = 10:1). Соединение **159** (30,0 мг, 48,9 мкмоль, выход 23,6%) получали в виде масла желтого цвета и подтверждали методом ЖХ-МС (M+H)⁺: 613,5.

6. Общий способ получения соединения 382



[0655] К раствору соединения **159** (25,0 мг, 40,8 мкмоль, 1,00 экв.) в H₂O (0,500 мл) добавляли смесь HCl/диоксан (4,00 М, 509 мкл, 50,0 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Анализ методом ЖХ-МС показал, что соединение **159** было полностью израсходовано и был обнаружен один основной пик с желаемой массой. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (нейтральное состояние; колонка: Waters xbridge 150 * 25 мМ 10 мкм; подвижная фаза: [вода (NH₄HCO₃) - ACN]; В%: 15% - 45%, 11 мин). Соединение **382** (11,38 мг, 22,2 мкмоль, выход 54,4%, чистота 97,3%) получали в виде твердого вещества серовато белого цвета и подтверждали посредством ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,04 (дд, *J*₁ = 22,0 Гц, *J*₂ = 7,2 Гц, 2H), 6,64 (ушир. с, 1H), 6,28 (д, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,21 - 4,11 (м, 1H), 3,41 (ушир. с, 1H), 3,24 (с, 2H), 2,86 (д, *J* = 10,0 Гц, 1H), 2,70 - 2,52 (м, 4H), 2,48 - 2,38 (м, 5H), 2,24 (ушир. с, 2H), 1,83 - 1,66 (м, 6H), 1,64 - 1,47 (м, 13H), 1,44 - 1,35 (м, 1H), 1,27 - 1,17 (м, 1H).

[0656] Следующие соединения, представленные в таблице 8, получали в соответствии с общими способами, представленными на схемах 1, 22, 27 и 28, или аналогичными им способами.

Таблица 8

Соединение №	Данные ¹ H ЯМР
331	(400 МГц, CDCl ₃) δ 10,14 (ушир. с, 1H), 7,23 (д, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 6,66 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 6,30 (д, <i>J</i> = 6,0 Гц, 1H), 4,43 - 4,41 (м, 1H), 3,80 - 3,63 (м, 3H), 3,50 - 3,47 (м, 3H), 2,92 - 2,85 (м, 1H), 2,72 (д, <i>J</i> = 6,4 Гц, 4H), 2,61 - 2,43 (м, 2H), 2,10 - 2,01 (м, 4H), 1,93 - 1,90 (м, 4H), 1,77 - 1,73 (м, 8H), 1,61 - 1,57 (м, 8H), 1,42 - 1,30 (м, 1H).

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
332	(400 МГц, CDCl_3) δ 10,40 (ушир. с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,94 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,70 - 7,68 (м, 2H), 7,41 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,24 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,96 - 4,92 (м, 1H), 3,95 - 3,93 (м, 1H), 3,82 - 3,78 (м, 1H), 3,51 - 3,46 (м, 3H), 3,08 (ушир. с, 1H), 2,73 - 2,68 (м, 6H), 2,39 - 2,34 (м, 5H), 1,91 - 1,88 (м, 4H), 1,79 - 1,70 (м, 2H), 1,59 - 1,58 (м, 2H).
333	(400 МГц, CDCl_3) δ 10,34 (ушир. с, 1H), 7,22 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 6,28 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,46 - 4,42 (м, 1H), 3,73 - 3,70 (м, 2H), 3,47 - 3,44 (м, 3H), 3,21 - 3,19 (м, 1H), 2,75 - 2,69 (м, 5H), 2,58 (ушир. с, 1H), 2,35 (ушир. с, 2H), 2,19 - 2,18 (м, 2H), 2,12 - 1,98 (м, 2H), 1,88 - 1,85 (м, 3H), 1,79 - 1,75 (м, 8H), 1,61 - 1,58 (м, 8H), 1,49 - 1,43 (м, 1H).
334	(400 МГц, CDCl_3) δ 10,21 (ушир. с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,91 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,71 - 7,60 (м, 2H), 7,25 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,32 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,92 - 4,88 (м, 1H), 3,93 - 3,90 (м, 1H), 3,79 - 3,76 (м, 2H), 3,44 (с, 3H), 2,90 - 2,87 (м, 1H), 2,73 - 2,70 (м, 5H), 2,54 (ушир. с, 1H), 2,37 - 2,33 (м, 2H), 2,18 - 2,02 (м, 3H), 1,91 - 1,88 (м, 3H), 1,77 - 1,70 (м, 2H), 1,45 - 1,42 (м, 2H).
381	(400 МГц, CDCl_3) δ 10,24 (с, 1H), 7,22 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 6,41 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,38 - 4,33 (м, 1H), 3,76 (д, $J = 13,6$ Гц, 1H), 3,62 - 3,57 (м, 1H), 3,51 - 3,41 (м, 4H), 3,35 (д, $J = 13,6$ Гц, 1H), 2,74 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,62 - 2,57 (м, 2H), 2,27 - 2,22 (м, 2H), 1,95 - 1,89 (м, 3H), 1,77 - 1,73 (м, 8H), 1,62 - 1,58 (м, 8H), 1,42 - 1,39 (м, 2H).
383	(400 МГц, CDCl_3) δ 7,24 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 6,37 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,45 - 4,40 (м, 1H), 3,77 - 3,70 (м, 1H), 3,60 - 3,53 (м, 1H), 3,47 (т, $J = 5,6$ Гц, 3H), 3,20 (д, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,00 - 2,94 (м, 2H), 2,73 (т, $J = 6,0$ Гц, 3H), 2,33 - 2,23 (м, 2H), 2,19 - 2,09 (м, 2H), 1,93 - 1,89 (м, 2H), 1,78 - 1,73 (м, 8H), 1,64 - 1,57 (м, 10H), 0,88 - 0,83 (м, 1H).

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
384	(400 МГц, CDCl_3) δ 10,85 (с, 1H), 7,20 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,23 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,46 (с, 1H), 3,79 - 3,71 (м, 2H), 3,52 - 3,40 (м, 4H), 2,89 - 2,83 (м, 1H), 2,75 - 2,67 (м, 3H), 2,66 - 2,58 (м, 3H), 2,52 - 2,46 (м, 1H), 2,22 - 2,15 (м, 1H), 2,05 - 1,96 (м, 1H), 1,95 - 1,86 (м, 3H), 1,84 - 1,65 (м, 12H), 1,64 - 1,57 (м, 8H), 1,54 - 1,52 (м, 1H).
385	(400 МГц, CDCl_3) δ 10,83 (ушир. с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,02 (ушир. д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,80 - 7,75 (м, 1H), 7,70 - 7,65 (м, 2H), 7,43 - 7,38 (м, 1H), 7,17 (ушир. д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,17 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,07 - 5,00 (м, 1H), 3,93 - 3,84 (м, 2H), 3,52 - 3,45 (м, 3H), 2,69 (ушир. т, $J = 5,6$ Гц, 3H), 2,57 - 2,32 (м, 8H), 2,31 - 2,17 (м, 1H), 1,96 - 1,86 (м, 3H), 1,78 - 1,61 (м, 3H), 1,57 - 1,45 (м, 3H), 1,43 - 1,31 (м, 1H).
386	(400 МГц, CDCl_3) δ 9,28 (ушир. с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,94 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,63 (т, $J = 6,8$ Гц, 2H), 7,33 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,29 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,93 (кв., $J = 5,6$ Гц, 1H), 3,84 - 3,67 (м, 2H), 3,51 (ушир. с, 1H), 3,46 - 3,36 (м, 2H), 3,05 - 2,87 (м, 2H), 2,86 - 2,77 (м, 3H), 2,71 - 2,61 (м, 2H), 2,58 - 2,30 (м, 5H), 1,92 - 1,65 (м, 4H), 1,55 - 1,37 (м, 2H).
387	(400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 8,45 (с, 1H), 8,36 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,23 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,85 - 7,74 (м, 1H), 7,74 - 7,69 (м, 1H), 7,55 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,04 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,39 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 4,82 (м, 1H), 3,60 - 3,53 (м, 2H), 3,31 - 3,28 (м, 4H), 3,22 (с, 2H), 2,86 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 2,62 - 2,57 (м, 2H), 2,17 - 2,05 (м, 2H), 2,00 - 1,90 (м, 2H), 1,76 - 1,72 (м, 3H), 1,71 - 1,55 (м, 1H), 1,38 - 1,32 (м, 1H), 1,23 - 1,06 (м, 1H).
388	(400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 8,41 - 8,20 (м, 2H), 7,54 - 7,09 (м, 2H), 6,95 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 6,36 (с, 1H), 6,14 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 5,23 (с, 1H), 4,15 (с, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,21 (т, $J = 4,8$ Гц, 3H), 2,83 (с, 2H), 2,72 - 2,64 (м, 2H), 2,56 (т, $J = 6,1$ Гц, 2H), 2,42 - 2,28 (м, 3H), 2,11 - 1,94 (м, 1H), 1,86 - 1,78 (м, 2H), 1,74 - 1,68 (м, 2H), 1,60 (с, 2H), 1,46 - 1,39 (м, 1H).

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
397	(400 МГц, CDCl_3) δ 10,12 (с, 1H), 7,22 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,01 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 6,37 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,39 - 4,34 (м, 1H), 3,58 (д, $J = 4,0$ Гц, 2H), 3,49 (д, $J = 3,6$ Гц, 2H), 2,96 - 2,94 (м, 1H), 2,73 (т, $J = 6,0$ Гц, 3H), 2,45 (д, $J = 10,8$ Гц, 1H), 2,33 - 2,25 (м, 2H), 2,14 - 2,03 (м, 3H), 1,91 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 1,76 - 1,72 (м, 8H), 1,61 - 1,55 (м, 8H), 1,50 - 1,43 (м, 2H).
398	(400 МГц, CDCl_3) δ 10,17 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 6,83 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 6,36 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,35 - 4,29 (м, 1H), 3,82 - 3,75 (м, 1H), 3,50 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,43 - 3,35 (м, 2H), 3,19 (д, $J = 11,2$ Гц, 1H), 2,99 - 2,96 (м, 1H), 2,87 - 2,83 (м, 2H), 2,73 (т, $J = 6,0$ Гц, 3H), 2,40 (с, 1H), 2,29 - 2,23 (м, 2H), 1,95 - 1,91 (м, 2H), 1,79 - 1,70 (м, 8H), 1,65 - 1,55 (м, 10H), 0,89 - 0,82 (м, 1H).
399	(400 МГц, CDCl_3) δ 10,57 (с, 1H), 7,21 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,75 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 6,25 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,38 - 4,33 (м, 1H), 3,78 - 3,72 (м, 1H), 3,50 - 3,45 (м, 3H), 3,43 - 3,38 (м, 1H), 3,07 - 2,97 (м, 1H), 2,73 - 2,68 (м, 3H), 2,66 - 2,52 (м, 3H), 2,43 - 2,35 (м, 1H), 2,28 - 2,19 (м, 2H), 2,16 - 2,07 (м, 2H), 1,95 - 1,88 (м, 2H), 1,81 - 1,68 (м, 12H), 1,62 - 1,57 (м, 8H), 1,51 - 1,45 (м, 1H).
405	(400 МГц, CDCl_3) δ 10,42 (ушир. с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,89 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,79 (ушир. д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,69 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,43 (ушир. т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,33 - 7,28 (м, 1H), 7,23 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,35 - 6,23 (м, 1H), 4,82 - 4,77 (м, 1H), 3,89 - 3,83 (м, 1H), 3,70 - 3,59 (м, 2H), 3,52 - 3,48 (ушир. с, 2H), 3,45 - 3,41 (м, 1H), 3,06 - 2,96 (м, 1H), 2,78 - 2,69 (м, 3H), 2,62 - 2,49 (м, 3H), 2,45 - 2,33 (м, 2H), 2,31 - 2,10 (м, 2H), 1,95 - 1,89 (м, 2H), 1,85 - 1,71 (м, 4H), 1,67 - 1,41 (м, 4H).
406	(400 МГц, CDCl_3) δ 9,36 (ушир. с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,91 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,75 - 7,55 (м, 3H), 7,32 - 7,26 (м, 1H), 7,24 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,39 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,78 (кв., $J = 5,6$ Гц, 1H), 3,85 - 3,77 (м, 1H), 3,62 - 3,53 (м, 1H), 3,51 - 3,41 (м, 3H), 3,05 - 2,83 (м, 5H), 2,72 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,65 - 2,46 (м, 4H), 2,46 - 2,34 (м, 1H), 1,97 - 1,82 (м, 3H), 1,70 - 1,45 (м, 3H).

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
407	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 8,43 (с, 1H), 8,31 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,85 - 7,75 (м, 1H), 7,71 - 7,69 (м, 1H), 7,57 - 7,48 (м, 1H), 6,95 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,35 - 6,26 (м, 2H), 4,83 - 4,78 (м, 1H), 3,63 - 3,58 (м, 2H), 3,22 - 3,17 (м, 5H), 2,80 - 2,76 (м, 1H), 2,56 (с, 3H), 2,13 - 2,09 (м, 1H), 1,88 - 1,81 (м, 2H), 1,75 - 1,69 (м, 2H), 1,63 - 1,55 (м, 1H), 1,33 - 1,28 (м, 1H), 1,23 - 1,22 (м, 2H), 1,16 - 1,06 (м, 1H).
443	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,16 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,29 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 4,20 - 4,14 (м, 1H), 3,33 - 3,30 (м, 3H), 3,27 - 3,23 (м, 3H), 3,00 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 2,61 (м, 3H), 2,47 - 2,42 (м, 3H), 2,19 - 2,13 (м, 1H), 2,08 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 1,96 - 1,88 (м, 1H), 1,84 - 1,69 (м, 7H), 1,64 - 1,58 (м, 6H), 1,56 - 1,54 (м, 1H), 1,53 - 1,48 (м, 6H), 1,44 - 1,37 (м, 1H), 1,21 - 1,13 (м, 1H).
444	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,44 (с, 1H), 8,32 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,13 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,79 - 7,75 (м, 1H), 7,68 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,52 - 7,49 (м, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,10 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,29 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 4,83 - 4,78 (м, 1H), 3,64 - 3,60 (м, 1H), 3,57 - 3,51 (м, 1H), 3,31 - 3,29 (м, 1H), 3,23 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,17 (с, 1H), 3,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 2,63 - 2,59 (т, J = 6,0 Гц, 3H), 2,43 - 2,41 (м, 2H), 2,34 - 2,31 (м, 1H), 2,20 - 2,17 (м, 1H), 2,09 - 2,04 (м, 2H), 1,80 - 1,68 (м, 6H), 1,67 - 1,62 (м, 2H), 1,40 - 1,31 (м, 1H), 1,17 - 1,10 (м, 1H).
446	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,45 (с, 1H), 8,31 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,16 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,81 - 7,75 (м, 1H), 7,71 - 7,67 (м, 1H), 7,52 - 7,49 (м, 8,2 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,71 (с, 1H), 6,21 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 4,83 - 4,73 (м, 1H), 3,64 - 3,61 (м, 1H), 3,58 - 3,53 (м, 1H), 3,31 - 3,29 (м, 1H), 3,23 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 2,87 - 2,79 (м, 1H), 2,62 - 2,56 (м, 3H), 2,34 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 2,28 - 2,24 (м, 1H), 2,20 - 2,09 (м, 3H), 1,88 - 1,70 (м, 5H), 1,68 - 1,60 (м, 3H), 1,40 - 1,33 (м, 1H), 1,18 - 1,12 (м, 1H).

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
447	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,21 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,28 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,22 - 4,13 (м, 1H), 3,32 - 3,29 (м, 3H), 3,24 (с, 2H), 2,90 (д, $J = 9,6$ Гц, 1H), 2,61 (т, $J = 6,4$ Гц, 3H), 2,45 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H), 2,37 - 2,31 (м, 1H), 2,15 - 2,08 (м, 1H), 2,06 - 1,99 (м, 1H), 1,91 - 1,84 (м, 2H), 1,80 - 1,70 (м, 6H), 1,63 - 1,58 (м, 6H), 1,55 (д, $J = 3,2$ Гц, 1H), 1,53 - 1,48 (м, 6H), 1,42 (д, $J = 3,6$ 1H), 1,20 (с, 1H).
466	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,40 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,17 - 7,06 (м, 2H), 6,79 (д, $J = 11,6$ Гц, 2H), 6,30 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,96 - 4,86 (м, 1H), 4,42 - 4,34 (м, 1H), 4,17 (д, $J = 12,8$ Гц, 1H), 3,96 (дд, $J_1 = 11,2$ Гц, $J_2 = 3,6$ Гц, 1H), 3,78 - 3,72 (м, 1H), 3,59 - 3,41 (м, 5H), 3,35 - 3,20 (м, 5H), 3,06 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 2,61 (т, $J = 6,4$ Гц, 3H), 2,46 - 2,38 (м, 3H), 2,35 - 2,31 (м, 1H), 2,04 - 1,94 (м, 2H), 1,85 - 1,73 (м, 5H), 1,70 - 1,66 (м, 1H), 1,45 - 1,34 (м, 1H), 1,24 - 1,14 (м, 1H).
467	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,29 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6,65 (д, $J = 12,0$ Гц, 2H), 6,29 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 4,35 (кв., $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,70 (т, $J = 4,0$ Гц, 4H), 3,53 (т, $J = 8,0$ Гц, 2H), 3,25 (д, $J = 4,0$ Гц, 4H), 3,20 (т, $J = 4,0$ Гц, 4H), 3,04 (с, 1H), 2,61 (т, $J = 8,0$ Гц, 4H), 2,45 - 2,41 (м, 4H), 2,10 - 1,91 (м, 4H), 1,82 - 1,66 (м, 6H).
468	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,69 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,54 - 7,45 (м, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,17 - 7,09 (м, 3H), 6,31 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,47 - 4,41 (м, 1H), 3,58 - 3,47 (м, 5H), 3,34 - 3,30 (м, 1H), 3,26 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,10 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 2,62 (т, $J = 6,0$ Гц, 3H), 2,46 - 2,39 (м, 2H), 2,38 - 2,33 (м, 1H), 2,11 - 1,94 (м, 3H), 1,84 - 1,72 (м, 5H), 1,46 - 1,38 (м, 1H), 1,24 - 1,17 (м, 1H).
469	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,37 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,85 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,53 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,46 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,23 (с, 1H), 7,11 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,30 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,50 - 4,42 (м, 1H), 3,59 - 3,56 (м, 2H), 3,53 - 3,50 (м, 2H), 3,35 - 3,29 (м, 2H), 3,24 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,09 (д, $J = 10,0$ Гц, 1H), 2,61 (т, $J = 6,0$ Гц, 3H), 2,47 - 2,39 (м, 2H), 2,37 - 2,30 (м, 1H), 2,10 - 2,01 (м, 2H), 1,97 - 1,89 (м, 2H), 1,82 - 1,71 (м, 4H), 1,46 - 1,34 (м, 1H), 1,24 - 1,12 (м, 1H).

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
470	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,42 (с, 1H), 8,11 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,04 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,23 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,76 - 4,65 (м, 1H), 3,62 - 3,52 (м, 2H), 3,30 - 3,20 (м, 4H), 2,85 (д, $J = 10,4$ Гц, 1H), 2,60 (т, $J = 6,0$ Гц, 3H), 2,36 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H), 2,31 - 2,25 (м, 1H), 2,20 - 2,16 (м, 1H), 2,12 - 2,02 (м, 2H), 1,99 - 1,93 (м, 1H), 1,86 - 1,78 (м, 2H), 1,77 - 1,71 (м, 2H), 1,68 - 1,62 (м, 2H), 1,44 - 1,31 (м, 1H), 1,20 - 1,08 (м, 1H).
472	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,31 (с, 1H), 7,93 - 7,88 (м, 1H), 7,72 - 7,69 (м, 1H), 7,59 - 7,54 (м, 1H), 7,42 - 7,32 (м, 1H), 7,12 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,30 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,80 - 4,74 (м, 1H), 3,63 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 3,55 (д, $J = 4,4$ Гц, 1H), 3,25 (с, 2H), 3,16 - 3,14 (м, 1H), 2,70 - 2,61 (м, 3H), 2,60 (с, 2H), 2,42 (с, 2H), 2,34 - 2,32 (м, 2H), 2,17 (с, 1H), 1,99 - 1,93 (м, 2H), 1,88 - 1,82 (м, 2H), 1,78 - 1,74 (м, 2H), 1,65 (с, 2H), 1,38 - 1,33 (м, 1H), 1,15 (с, 1H).
473	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,28 (с, 1H), 7,31 - 7,20 (м, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,12 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,07 - 7,02 (м, 1H), 6,32 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 4,55 - 4,43 (м, 1H), 3,58 (т, $J = 4,0$ Гц, 2H), 2,28 - 2,23 (м, 2H), 2,92 (д, $J = 12,0$ Гц, 1H), 2,64 - 2,58 (м, 6H), 2,53 - 2,51 (м, 4H), 2,25 - 2,05 (м, 3H), 2,03 - 1,95 (м, 1H), 1,90 - 1,63 (м, 7H), 1,50 - 1,37 (м, 2H).
474	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,52 - 8,40 (м, 2H), 8,39 - 8,24 (м, 1H), 7,69 - 7,56 (м, 1H), 7,12 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,30 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,83 - 4,71 (м, 1H), 3,60 (с, 1H), 3,23 - 3,21 (м, 2H), 3,13 - 3,10 (м, 1H), 2,60 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,42 (д, $J = 8,4$ Гц, 4H), 2,33 (с, 2H), 2,27 - 2,17 (м, 2H), 2,10 - 2,01 (м, 2H), 1,90 (с, 2H), 1,78 - 1,72 (м, 4H), 1,64 (д, $J = 2,8$ Гц, 2H), 1,39 - 1,33 (м, 1H), 1,19 - 1,11 (м, 1H).
475	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,60 - 8,53 (м, 2H), 8,01 - 7,88 (м, 1H), 7,80 - 7,65 (м, 1H), 7,02 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,21 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,85 - 4,73 (м, 1H), 3,63 - 3,61 (м, 2H), 3,23 (т, $J = 5,2$ Гц, 3H), 2,86 (с, 1H), 2,59 (т, $J = 6,0$ Гц, 3H), 2,38 - 2,31 (м, 3H), 2,28 - 2,21 (м, 1H), 2,18 - 2,04 (м, 3H), 1,98 - 1,87 (м, 1H), 1,81 - 1,68 (м, 4H), 1,67 - 1,58 (м, 2H), 1,44 - 1,32 (м, 1H), 1,21 - 1,13 (м, 1H).

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
479	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,39 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,85 (д, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,53 (т, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,45 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,06 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,25 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,45 - 4,40 (м, 1H), 3,59 - 3,49 (м, 4H), 3,35 - 3,30 (м, 1H), 3,24 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,87 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 2,60 (т, $J = 6,0$ Гц, 3H), 2,41 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H), 2,36 - 2,26 (м, 2H), 2,07 - 1,93 (м, 4H), 1,77 - 1,69 (м, 4H), 1,43 - 1,34 (м, 1H), 1,24 - 1,14 (м, 1H).
480	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,73 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,54 - 7,44 (м, 1H), 7,13 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,06 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,27 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,45 - 4,37 (м, 1H), 3,57 - 3,49 (м, 2H), 3,38 - 3,31 (м, 1H), 3,24 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,91 (д, $J = 10,4$ Гц, 1H), 2,60 (т, $J = 6,0$ Гц, 3H), 2,43 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H), 2,37 - 2,33 (м, 1H), 2,07 - 1,95 (м, 3H), 1,88 - 1,72 (м, 6H), 1,66 (м, 1H), 1,43 - 1,34 (м, 1H), 1,20 - 1,17 (м, 1H).
494	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,49 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,06 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,83 - 6,68 (м, 3H), 6,27 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,97 - 4,84 (м, 1H), 4,43 - 4,32 (м, 1H), 4,17 (д, $J = 12,8$ Гц, 1H), 3,96 (дд, $J_1 = 11,2$ Гц, $J_2 = 3,2$ Гц, 1H), 3,75 (д, $J = 11,6$ Гц, 1H), 3,58 - 3,36 (м, 6H), 3,28 - 3,22 (м, 3H), 2,93 (д, $J = 9,6$ Гц, 1H), 2,60 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,44 (т, $J = 7,6$ Гц, 4H), 2,15 (с, 2H), 2,01 - 1,94 (м, 1H), 1,91 - 1,83 (м, 1H), 1,81 - 1,67 (м, 6H), 1,47 - 1,37 (м, 1H), 1,26 - 1,21 (м, 1H).
497	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,59 - 8,53 (м, 2H), 7,95 (с, 1H), 7,78 - 7,69 (м, 1H), 7,56 - 7,25 (м, 1H), 7,12 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,30 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,86 - 4,78 (м, 1H), 3,63 - 3,59 (м, 2H), 3,23 (т, $J = 5,2$ Гц, 3H), 3,15 - 3,12 (м, 1H), 2,61 (т, $J = 6,0$ Гц, 3H), 2,45 - 2,39 (м, 3H), 2,34 - 2,31 (м, 1H), 2,28 - 2,03 (м, 4H), 1,85 - 1,72 (м, 4H), 1,70 - 1,60 (м, 2H), 1,41 - 1,33 (м, 1H), 1,19 - 1,11 (м, 1H).

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
498	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,32 (с, 1H), 7,90 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,44 - 7,31 (м, 1H), 7,12 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,30 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,82 - 4,69 (м, 1H), 3,61 - 3,59 (м, 1H), 3,53 (с, 1H), 3,24 (с, 2H), 3,13 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 2,63 - 2,59 (м, 3H), 2,57 - 2,55 (м, 2H), 2,44 - 2,37 (м, 3H), 2,30 - 2,25 (м, 1H), 2,19 - 2,13 (м, 1H), 2,00 - 1,92 (м, 2H), 1,85 - 1,79 (м, 2H), 1,77 - 1,73 (м, 2H), 1,68 - 1,59 (м, 2H), 1,41 - 1,31 (м, 1H), 1,14 - 1,07 (м, 1H).
502	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,27 (с, 1H), 7,21 - 7,14 (м, 2H), 7,12 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,04 - 6,87 (м, 1H), 6,32 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,42 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 3,65 - 3,62 (м, 1H), 3,25 (т, $J = 4,0$ Гц, 3H), 2,99 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 2,68 - 2,66 (м, 1H), 2,62 (т, $J = 8,0$ Гц, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,54 - 2,52 (м, 2H), 2,47 - 2,42 (м, 2H), 2,18 - 2,09 (м, 2H), 1,97 - 1,65 (м, 7H), 1,52 - 1,25 (м, 3H).
503	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,50 - 8,43 (м, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,38 - 8,20 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,12 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,30 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,77 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 3,59 (с, 1H), 3,23 (с, 2H), 3,14 - 3,11 (м, 1H), 2,61 (с, 2H), 2,47 - 2,38 (м, 4H), 2,37 - 2,27 (м, 2H), 2,20 (д, $J = 2,4$ Гц, 2H), 2,09 - 2,00 (м, 2H), 1,90 (с, 2H), 1,77 - 1,71 (м, 4H), 1,69 - 1,58 (м, 2H), 1,37 - 1,32 (м, 1H), 1,14 (с, 1H).
511	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,41 (с, 1H), 8,10 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,10 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,30 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,77 - 4,64 (м, 1H), 3,61 - 3,58 (м, 2H), 3,30 - 3,28 (м, 1H), 3,26 - 3,21 (м, 3H), 3,10 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 2,61 (т, $J = 5,6$ Гц, 3H), 2,46 - 2,27 (м, 4H), 2,19 - 2,11 (м, 1H), 2,05 - 1,96 (м, 2H), 1,89 - 1,79 (м, 2H), 1,77 - 1,62 (м, 4H), 1,41 - 1,31 (м, 1H), 1,15 - 1,08 (м, 1H).
512	(400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,28 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,64 (д, $J = 12,0$ Гц, 2H), 6,27 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,32 (кв., $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,69 (т, $J = 4,0$ Гц, 4H), 3,52 (с, 2H), 3,35 (т, $J = 4,0$ Гц, 2H), 3,24 (т, $J = 4,0$ Гц, 2H), 3,21 (т, $J = 4,0$ Гц, 4H), 2,90 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 2,60 (т, $J = 4,0$ Гц, 4H), 2,45 - 2,36 (м, 4H), 2,11 - 1,83 (м, 4H), 1,75 - 1,65 (м, 6H).

[0657] Следующие соединения, представленные в таблице 9, получали в соответствии с общими способами, представленными на схемах 1, 22, 27 и 28, или аналогичными им способами.

Таблица 9

Соединение №	Данные ^1H ЯМР
329	(400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,65 - 7,61 (м, 2H), 7,55 - 7,52 (м, 2H), 7,47 - 7,34 (м, 4H), 7,27 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,26 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 3,69 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 3,43 - 3,34 (м, 2H), 3,22 - 3,20 (м, 2H), 2,94 - 2,88 (м, 1H), 2,59 (т, J = 6,0 Гц, 4H), 2,44 - 2,40 (м, 2H), 2,28 - 2,22 (м, 2H), 1,90 - 1,78 (м, 4H), 1,77 - 1,63 (м, 6H), 1,41 - 1,30 (м, 1H), 1,11 - 1,02 (м, 1H).
330	(400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,62 - 7,58 (м, 2H), 7,52 (с, 1H), 7,44 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 7,36 - 7,28 (м, 2H), 7,24 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,42 (с, 1H), 6,22 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 3,38 - 3,27 (м, 4H), 3,24 - 3,14 (м, 4H), 2,84 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 2,58 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 2,38 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 2,23 - 2,18 (м, 2H), 1,84 (с, 1H), 1,81 - 1,58 (м, 8H), 1,39 - 1,28 (м, 1H), 1,10 - 0,98 (м, 1H).
652	(400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,10 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,79 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,71 - 6,66 (м, 2H), 6,26 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 3,59 - 3,48 (м, 3H), 3,43 - 3,36 (м, 1H), 3,29 (с, 1H), 3,25 - 3,21 (м, 4H), 3,17 - 3,12 (м, 1H), 3,01 (с, 2H), 2,98 - 2,93 (м, 1H), 2,70 - 2,63 (м, 1H), 2,62 - 2,58 (м, 3H), 2,47 - 2,39 (м, 3H), 2,31 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 2,14 - 2,05 (м, 2H), 1,91 (с, 1H), 1,83 - 1,77 (м, 2H), 1,76 - 1,72 (м, 2H), 1,65 - 1,57 (м, 1H), 1,41 - 1,32 (м, 1H), 1,23 (с, 1H), 1,07 (с, 6H).

БИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

[0658] Соединения, примеры которых представлены в настоящем документе, исследовали на их способность ингибировать $\alpha\text{v}\beta 1$ и $\alpha\text{v}\beta 6$ в описанных ниже твердофазных анализах интегрин. Результаты исследований примеров приведены в таблице 1.

Твердофазный анализ интегрин $\alpha\beta 1$

[0659] Покрывали 96-луночные микротитровальные планшеты (4 HBX Immulon; Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA) 100 мкл/лунку 1 мкг/мл рекомбинантного TGF β 1 LAP в солевом трис-буфере (TBS) при 4°C в течение ночи. Раствор для покрытия удаляли, и планшеты блокировали 200 мкл/лунку блокирующего и связывающего буфера (2% BSA/TBST, 1 mM MnCl₂) при комнатной температуре в течение 1 часа. Блокирующий буфер удаляли и добавляли 50 мкл связывающего буфера и исследуемые соединения. В лунки (всего 100 мкл/лунку) добавляли 50 мкл разбавленного $\alpha\beta 1$ (0,2 мкг/мл в буфере для связывания) и инкубировали планшеты в течение 90 минут при комнатной температуре. Лунки трижды промывали отмывочным буфером (TBS, 0,05% Tween, 1 mM MnCl₂) и планшеты инкубировали со 100 мкл/лунку слабого раствора 1:12500 конъюгата стрептавидина с пероксидазой хрена (Thermo Fisher Scientific) в буфере для связывания в течение 20 мин при комнатной температуре. Связанный белок обнаруживали посредством тетраметилбензидинового (ТМВ) субстрата. Значения IC₅₀ для исследуемых соединений вычисляли методом Левенберга-Марквардта с алгоритмом аппроксимации четырех параметров.

Твердофазный анализ интегрин $\alpha\beta 6$

[0660] Покрывали 96-луночные микротитровальные планшеты (4 HBX Immulon; Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA) 100 мкл/лунку 1 мкг/мл рекомбинантного TGF β 1 LAP в TBS при 4°C в течение ночи. Раствор для покрытия удаляли, и планшеты блокировали 200 мкл/лунку блокирующего и связывающего буфера (2% BSA/TBST, 1 mM MnCl₂) при комнатной температуре в течение 1 часа. Блокирующий буфер удаляли и добавляли 50 мкл связывающего буфера и тестируемые соединения. Добавляли 50 мкл разведенного $\alpha\beta 6$ (0,2 мкг/мл в буфере для связывания) в лунки (всего 100 мкл на лунку) и планшеты инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре. Лунки трижды промывали промывочным буфером (TBS, 0,05% Tween, 1 mM MnCl₂) и планшеты инкубировали со 100 мкл/лунку слабого раствора 1:12500 конъюгата стрептавидина с пероксидазой хрена (Thermo Fisher Scientific) в буфере для связывания в течение 20 мин при комнатной температуре. Связанный белок обнаруживали посредством субстрата ТМВ. Значения IC₅₀ для исследуемых соединений вычисляли методом Левенберга-Марквардта с алгоритмом аппроксимации четырех параметров.

[0661] В таблице 10 ниже представлена биологическая активность соединений 201-299, определенная посредством твердофазного анализа интегрин $\alpha V\beta 1$ и твердофазного анализа интегрин $\alpha V\beta 6$, описанного выше.

Таблица 10

Соединение №	$\alpha V\beta 1$ IC ₅₀	$\alpha V\beta 6$ IC ₅₀
201-A	B	A
201-B	A	A
202	A	A
203-A	C	B
203-B	A	A
204-A	A	A
204-B	A	A
205	A	A
206	A	A
207	B	B
208-A	A	A
208-B	C	B
209-A	A	A
209-B	C	B
210	B	B
211-A	A	A
211-B	C	B
212-A	C	C
212-B	B	A
213	A	A
214	A	A
215-A	A	A
215-B	A	A
216-A	B	A

Соединение №	$\alpha V\beta 1$ IC ₅₀	$\alpha V\beta 6$ IC ₅₀
216-B	C	C
217	A	A
218	A	A
219	A	A
220	A	A
221	A	A
222	A	A
223	A	A
224	A	A
225	A	A
226	A	A
227	A	A
228	A	A
229	A	A
230	A	A
231	A	A
232	A	A
233	A	A
234	A	A
235	A	A
236	A	A
237	A	A
238	A	A
239	A	A

Соединение №	$\alpha V\beta 1$ IC ₅₀	$\alpha V\beta 6$ IC ₅₀
240	A	A
241-A	A	A
241-B	A	A
242	A	A
243	A	A
244-A	A	A
244-B	A	A
245-A	B	A
245-B	A	A
246	A	A
247	A	A
248-A	B	B
248-B	A	A
249-A	A	A
249-B	A	A
250-A	A	A
250-B	B	C
251-A	B	B
251-B	A	A
252-A	A	B
252-B	C	A
253-A	A	A
253-B	B	C
254-A	A	B
254-B	A	A
255	A	A
256-A	B	B
256-B	A	A
257-A	A	A

Соединение №	$\alpha V\beta 1$ IC ₅₀	$\alpha V\beta 6$ IC ₅₀
257-B	A	A
258-A	B	B
258-B	A	A
259-A	A	A
259-B	A	B
260-A	A	A
260-B	B	C
261	A	A
262	A	A
263	A	A
264	A	A
265	A	A
266	A	A
267	A	A
268	A	A
269	C	B
270	A	A
271	A	A
272	A	A
273	A	A
274	A	A
275	B	A
276	A	A
277	A	A
278	A	A
279	A	A
280	A	A
281	A	A
282	A	A

Соединение №	$\alpha V\beta 1$ IC ₅₀	$\alpha V\beta 6$ IC ₅₀
283	A	A
284	A	A
285	A	A
286	C	C
287	C	C
288	B	A
289	B	B
290	C	B
291-A	B	A
291-B	B	B
292	C	C
293	C	C
294	C	C
295	A	A
296	B	C
297	A	A
297-A	B	B
297-B	A	A
298-A	A	B
298-B	A	A
299	C	C
300	A	
301-A	C	C
301-B	C	C
302	A	A
303	A	A
304	A	A
305	A	A
306	B	B]

Соединение №	$\alpha V\beta 1$ IC ₅₀	$\alpha V\beta 6$ IC ₅₀
307	A	A
308	B	B
309	A	A
310		B
311	A	A
312	A	A
313	A	A
314	B	B
315	A	A
316	B	C
317	A	A
318	B	C
319	A	A
320	C	C
321	A	B
322	B	C
323	A	A
324	A	C
325	A	A
326	A	A
327	A	A
328	B	B
329	C	C
330	C	A
331	A	A
332	C	B
333	B	B
334	A	A
335	B	B

Соединение №	α V β 1 IC ₅₀	α V β 6 IC ₅₀
336	C	B
337	B	B
338	A	A
339	A	A
340	B	B
341	C	C
342	A	A
343		A
344	A	A
345	C	C
346	A	A
347	A	A
348	A	A
349	C	C
350	C	C
351	C	C
352	C	C
353	C	B
354	C	C
355	B	C
356	B	C
357	B	B
358	A	C
359	A	A
360	A	A
361	A	A
362	A	A
363	A	A
364	A	A

Соединение №	α V β 1 IC ₅₀	α V β 6 IC ₅₀
365	A	A
366	A	A
367	A	A
368	A	A
369	A	A
370		A
371	A	A
372	A	A
373	A	A
374	B	A
375	A	A
376	A	A
377	A	A
378	C	B
379	A	A
380	B	A
381	A	A
382	C	C
383	A	B
384	C	C
385	C	B
386	C	C
387	A	B
388	B	A
389	C	C
390	C	C
391	C	C
392	C	C
393	C	C

Соединение №	$\alpha V\beta 1$ IC ₅₀	$\alpha V\beta 6$ IC ₅₀
394	C	C
395	C	C
396	C	C
397	B	C
398	A	A
399	A	A
400	A	A
401	C	C
402	B	A
403	C	C
404	C	C
405	B	A
406	B	B
407	C	C
408	C	C
409	C	A
410	C	C
411	C	C
412	A	A
413	A	A
414	A	C
415	B	B
416	C	C
417	A	B
418	C	C
419	C	C
420	C	C
421	C	C
422	C	C

Соединение №	$\alpha V\beta 1$ IC ₅₀	$\alpha V\beta 6$ IC ₅₀
423	C	C
424	C	C
425	C	C
426	A	A
427	C	C
428	A	A
429	C	C
430	A	A
431	C	C
432	A	A
433	C	C
434	A	A
435	A	B
436	B	C
437	A	C
438	A	A
439	A	B
440	B	C
441	A	C
442	B	B
443	B	B
444	C	C
445	B	B
446	B	A
447	A	A
448	A	A
449	A	A
450	C	B
451	A	A

Соединение №	$\alpha V\beta 1$ IC ₅₀	$\alpha V\beta 6$ IC ₅₀
452	C	C
453	C	C
454	C	C
455	C	C
456	A	A
457	C	B
458	A	A
459	C	B
460	C	C
461	C	C
462	A	A
463	B	B
464	B	B
465	A	A
466	A	B
467	A	A
468	A	A
469	A	A
470	B	B
471	B	B
472	C	A
473	C	C
474	B	A
475	C	C
476	A	A
477	C	C
478	C	C
479	B	B
480	B	B

Соединение №	$\alpha V\beta 1$ IC ₅₀	$\alpha V\beta 6$ IC ₅₀
481	A	A
482	A	A
483	A	A
484	C	C
485	C	C
486	B	A
487	A	A
488	A	A
489	A	A
490	A	A
491	A	A
492	A	A
493	B	B
494	C	C
495	A	C
496	C	B
497	B	A
498	A	A
499	C	A
500	C	B
501	C	B
502	A	A
503	C	B
504	A	A
505	C	C
506	A	A
507	A	A
508	A	A
509	A	A

Соединение №	$\alpha V\beta 1$ IC ₅₀	$\alpha V\beta 6$ IC ₅₀
510	C	C
511	A	A
512	C	C
513	A	A
514	A	A
515	B	A
516	A	A
517	A	A
518	A	A
519	A	A
520	A	B
521	A	B
522	A	B
523	B	A
524	A	B
525	A	B
526	A	
527	B	B
528	C	C
529	B	B
530	C	C
531	C	C
532	C	C
533	A	A
534	A	A
535	A	A
536	A	A
537	A	
538	A	A

Соединение №	$\alpha V\beta 1$ IC ₅₀	$\alpha V\beta 6$ IC ₅₀
539	A	A
540	B	B
541	A	A
542	B	A
543	A	A
544	A	A
545		A
546	A	A
547	A	A
548		A
549	A	A
550		A
551	B	A
552	B	B
553	B	B
554	C	B
555	B	B
556	B	B
557	C	B
558	A	
559	C	B
560	B	B
561	A	A
562	A	A
563	A	A
564		A
565	A	A
566	A	A
567	A	A

Соединение №	$\alpha V\beta 1$ IC ₅₀	$\alpha V\beta 6$ IC ₅₀
568	A	A
569	B	B
570	A	A
571	A	A
572	A	A
573	B	B
574	A	A
575	B	A
576	A	A
577	A	A
578	A	A
579	A	A
580	A	A
581	B	B
582	A	A
583	A	A
584	A	A
585	A	A
586	A	A
587	A	A
588	A	A
589	A	A
590		A
591		A
592		A
593	A	A
594		B
595	A	A
596		A

Соединение №	$\alpha V\beta 1$ IC ₅₀	$\alpha V\beta 6$ IC ₅₀
597	A	A
598		C
599	A	A
600		B
601	A	A
602		B
603	A	A
604	A	A
605	A	A
606	A	B
607	A	A
608	C	C
609	C	C
610	C	C
611	C	C
612	C	C
613	A	A
614	A	A
615	A	A
616	A	A
617	A	A
618	A	A
619	A	A
620	A	A
621	A	A
622	B	B
623	A	A
624	B	C
625	C	B

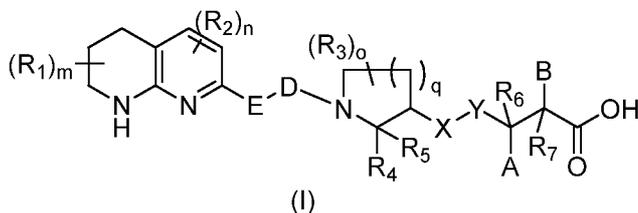
Соединение №	$\alpha V\beta 1$ IC ₅₀	$\alpha V\beta 6$ IC ₅₀
626	A	A
627	A	A
628	A	A
629	C	B
630	C	C
631	A	A
632	B	B
633	A	A
634	B	B
635	B	B
636	A	A
637	B	A
638	A	A
639	B	B
640	B	B

Соединение №	$\alpha V\beta 1$ IC ₅₀	$\alpha V\beta 6$ IC ₅₀
641	B	B
642	C	C
643	A	A
644	B	B
645	B	C
646	C	B
647	A	A
648	B	B
649	A	A
650	A	A
651	A	A
652	A	A

A: IC₅₀ < 100 нМ; B: IC₅₀ 100–1000 нМ; C: IC₅₀ > 1000 нМ

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, где:

каждый R_1 представляет собой независимо водород, алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, арил, замещенный арил, арил, алкил, замещенный арилалкил, арилалкенил, замещенный арилалкенил, арилалкинил, замещенный арилалкинил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, циклогетероалкенил или замещенный циклогетероалкенил, гетероалкил, замещенный гетероалкил, гетероалкенил, замещенный гетероалкенил, гетероалкинил, замещенный гетероалкинил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, гетероарилалкенил, замещенный гетероарилалкенил, гетероарилалкинил, замещенный гетероарилалкинил, галоген, $-C(O)NR_8R_9$, $-C(O)OR_{10}$, $-NR_{11}C(O)OR_{12}$, $-NR_{13}C(O)OR_{14}$, $-OC(O)OR_{15}$, $-CN$, $-CF_3$, $-NR_{16}SO_2R_{17}$ или $-OR_{18}$;

m равно 0, 1, 2 или 3;

каждый R_2 независимо представляет собой водород, алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, арилалкенил, замещенный арилалкенил, арилалкинил, замещенный арилалкинил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, циклогетероалкенил, замещенный циклогетероалкенил, гетероалкил, замещенный гетероалкил, гетероалкенил, замещенный гетероалкенил, гетероалкинил, замещенный гетероалкинил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, гетероарилалкенил, замещенный гетероарилалкенил, гетероарилалкинил, замещенный гетероарилалкинил, галоген, $-C(O)NR_{19}R_{20}$, $-C(O)OR_{21}$, $-NR_{22}C(O)OR_{23}$, $-NR_{24}C(O)OR_{25}$, $-OC(O)OR_{26}$, $-CN$, $-CF_3$, $-NR_{27}SO_2R_{28}$ или $-OR_{29}$;

n равно 0, 1 или 2;

каждый R_3 независимо представляет собой водород, алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, арилалкенил, замещенный арилалкенил, арилалкинил, замещенный арилалкинил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, циклогетероалкенил, замещенный циклогетероалкенил, гетероалкил, замещенный гетероалкил, гетероалкенил, замещенный гетероалкенил, гетероалкинил, замещенный гетероалкинил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, гетероарилалкенил, замещенный гетероарилалкенил, гетероарилалкинил, замещенный гетероарилалкинил, галоген, $-C(O)NR_{30}R_{31}$, $-C(O)OR_{32}$, $-NR_{33}C(O)OR_{34}$, $-NR_{35}C(O)OR_{36}$, $-OC(O)OR_{37}$, $-CN$, $-CF_3$, $-NR_{38}SO_2R_{39}$ или $-OR_{40}$;

q равно 0, 1, 2 или 3;

o равно 0, 1 или 2, когда q равно 0;

o равно 0, 1, 2 или 3, когда q равно 1;

o равно 0, 1, 2, 3 или 4, когда q равно 2;

o равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5, когда q равно 3;

R_4 представляет собой водород, алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, арилалкенил, замещенный арилалкенил, арилалкинил, замещенный арилалкинил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, циклогетероалкенил, замещенный циклогетероалкенил, гетероалкил, замещенный гетероалкил, гетероалкенил, замещенный гетероалкенил, гетероалкинил, замещенный гетероалкинил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, гетероарилалкенил, замещенный гетероарилалкенил, гетероарилалкинил, замещенный гетероарилалкинил, $-F$, $-C(O)NR_{41}R_{42}$, $-C(O)R_{43}$, $-C(O)OR_{44}$, $-CN$, $-CF_3$, или R_4 и R_5 вместе с атомом, с которым они связаны, образуют C_4 - C_8 циклоалкильное кольцо;

E представляет собой $-CH_2-$ или $-CH_2Z-$;

Z представляет собой $-NR_{46}-$, $-S-$, $-SO_2-$ или $-O-$;

D представляет собой $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH=CHCH_2-$, $-C(O)-$, $-C\equiv CCH_2-$, фенил, циклогексил или циклопентил, когда E представляет собой $-CH_2-$; D представляет собой $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-C(O)-$, фенил, циклогексил или циклопентил, когда Z представляет

собой NR_{45} или $-\text{O}-$; D представляет собой $-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, фенил, циклогексил или циклопентил, когда Z представляет собой $-\text{SO}_2-$ или $-\text{S}-$;

X-Y представляет собой -
 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_{46}-$, $-\text{NR}_{47}\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{NR}_{48}\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NR}_{49}-$, $-\text{O}-\text{C}$
 H_2- , $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}_{50}-$, $-\text{NR}_{51}\text{SO}_2-$ или циклопропил;

A представляет собой водород, $-\text{OR}_{52}$, алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, арил, замещенный арил, арил, алкил, замещенный арилалкил, арилалкенил, замещенный арилалкенил, арилалкинил, замещенный арилалкинил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, циклогетероалкенил, замещенный циклогетероалкенил, гетероалкил, замещенный гетероалкил, гетероалкенил, замещенный гетероалкенил, гетероалкинил, замещенный гетероалкинил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, гетероарилалкенил, замещенный гетероарилалкенил, гетероарилалкинил, замещенный гетероарилалкинил или галоген;

B представляет собой водород, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, арилалкенил, замещенный арилалкенил, арилалкинил, замещенный арилалкинил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, циклогетероалкенил, замещенный циклогетероалкенил, гетероалкил, замещенный гетероалкил, гетероалкенил, замещенный гетероалкенил, гетероалкинил, замещенный гетероалкинил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, гетероарилалкенил, замещенный гетероарилалкенил, гетероарилалкинил, замещенный гетероарилалкинил, галоген, $-\text{NR}_{53}\text{R}_{54}$, $-\text{O}-\text{R}_{55}$, $-\text{S}-\text{R}_{56}$ или $-\text{SO}_2-\text{R}_{57}$;

R_8-R_{53} и $\text{R}_{58}-\text{R}_{64}$ независимо представляют собой водород, алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, арилалкенил, замещенный арилалкенил, арилалкинил, замещенный арилалкинил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, циклогетероалкенил, замещенный циклогетероалкенил, гетероалкил, замещенный гетероалкил, гетероалкенил, замещенный гетероалкенил, гетероалкинил, замещенный гетероалкинил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, гетероарилалкенил, замещенный гетероарилалкенил, гетероарилалкинил, замещенный гетероарилалкинил или замещенный гетероарилалкинил;

R_{54} представляет собой алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, арил, замещенный арил, арил, алкил, замещенный арилалкил, арилалкенил, замещенный арилалкенил, арилалкинил, замещенный арилалкинил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, циклогетероалкенил, замещенный циклогетероалкенил, гетероалкил, замещенный гетероалкил, гетероалкенил, замещенный гетероалкенил, гетероалкинил, замещенный гетероалкинил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, гетероарилалкенил, замещенный гетероарилалкенил, гетероарилалкинил, замещенный гетероарилалкинил, $-C(O)R_{58}$, $-C(O)OR_{59}$, $-C(O)NR_{60}R_{61}$ или $-SO_2R_{62}$;

R_{55} - R_{57} представляют собой алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, арилалкенил, замещенный арилалкенил, арилалкинил, замещенный арилалкинил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, циклогетероалкенил, замещенный циклогетероалкенил, гетероалкил, замещенный гетероалкил, гетероалкенил, замещенный гетероалкенил, гетероалкинил, замещенный гетероалкинил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, гетероарилалкенил, замещенный гетероарилалкенил, гетероарилалкинил или замещенный гетероарилалкинил;

R_5 представляет собой водород или $-F$;

R_6 представляет собой водород, $-F$ или $-OR_{63}$; и

R_7 представляет собой водород, $-F$ или $-OR_{64}$;

при условии, что R_5 представляет собой водород, когда R_4 представляет собой $-C(O)NR_{41}R_{42}$, $-C(O)R_{43}$, $-C(O)OR_{44}$ или $-CN$;

при условии, что A не представляет собой водород, галоген или $-OR_{52}$, когда B представляет собой водород или галоген;

при условии, что B не представляет собой водород или галоген, когда A представляет собой водород, галоген или $-OR_{52}$;

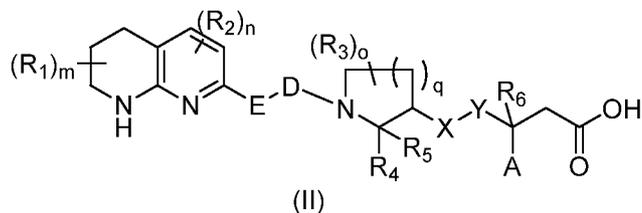
при условии, что R_7 представляет собой водород, когда B представляет собой галоген, $-NR_{53}R_{54}$, $-O-R_{55}$, $-S-R_{56}$ или $-SO_2R_{57}$;

при условии, что R_6 представляет собой $-OR_{63}$ только тогда, когда $X-Y$ представляют собой $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$ или циклопропил;

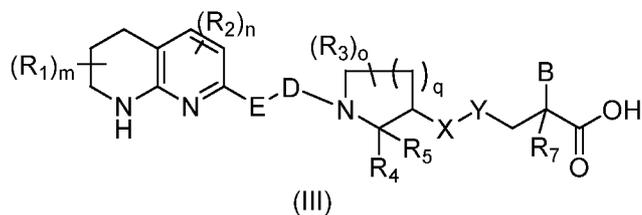
при условии, что А не представляет собой $-OR_{52}$, когда R_6 представляет собой $-OR_{63}$; и

при условии, что А не представляет собой $-Cl$, $-Br$ или $-I$, когда R_6 представляет собой $-F$.

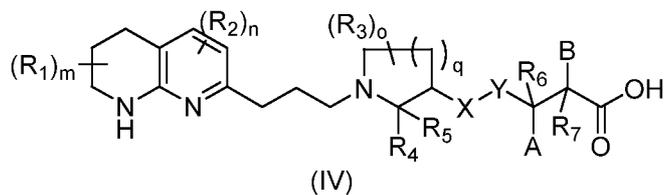
2. Соединение по п. 1 формулы (II):



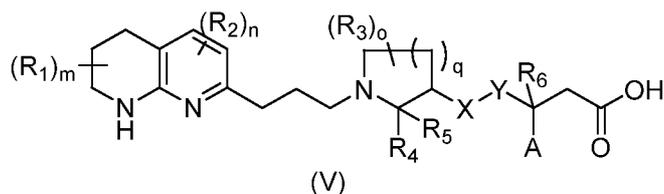
3. Соединение по п. 1 формулы (III):



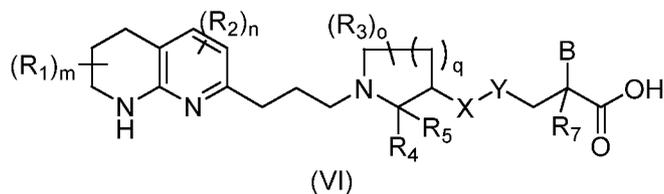
4. Соединение по п. 1 формулы (IV):



5. Соединение по п. 1 формулы (V):



6. Соединение по п. 1 формулы (VI):



7. Соединение по любому из пп. 1-6, где каждый R_1 независимо представляет собой алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, фенил, замещенный фенил, циклоалкил, циклогетероалкил, гетероалкил, $-F$, $-C(O)NR_8R_9$, $-C(O)OR_{10}$, $-OC(O)OR_{15}$, $-CF_3$ или $-OR_{18}$.

8. Соединение по любому из пп. 1-6, где каждый R_1 независимо представляет собой (C_1-C_4) алкил, (C_2-C_4) алкенил, фенил, замещенный фенил, (C_5-C_7) циклоалкил, (C_5-C_7) циклогетероалкил, -F или $-CF_3$.

9. Соединение по любому из пп. 1-6, где m равно 0 или 1.

10. Соединение по любому из пп. 1-6, где каждый R_2 представляет собой независимо алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, фенил, замещенный фенил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, гетероалкил, циклогетероалкил, циклогетероалкенил, галоген, $-C(O)NR_{19}R_{20}$, $-C(O)OR_{21}$, $-NR_{22}C(O)OR_{23}$, $-NR_{24}C(O)OR_{25}$, $-OC(O)OR_{26}$, $-CN$, $-CF_3$, $-NR_{27}SO_2R_{28}$ или $-OR_{29}$.

11. Соединение по любому из пп. 1-6, где каждый R_2 представляет собой независимо (C_1-C_4) алкил, (C_2-C_4) алкенил, фенил, замещенный фенил, (C_5-C_7) циклоалкил, (C_5-C_7) циклогетероалкил, галоген, $C(O)NR_{19}R_{20}$, $-C(O)OR_{21}$, $-NR_{22}C(O)OR_{23}$, $-NR_{24}C(O)OR_{25}$, $-OC(O)OR_{26}$, $-CN$, $-CF_3$, $-NR_{27}SO_2R_{28}$ или $-OR_{29}$.

12. Соединение по любому из пп. 1-6, где n равно 0 или 1.

13. Соединение по любому из пп. 1-6, где каждый R_3 независимо представляет собой, алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, фенил, замещенный фенил, циклоалкил, гетероалкил, циклогетероалкил, -F, $-C(O)NR_{30}R_{31}$, $-C(O)OR_{32}$, $-OC(O)OR_{37}$, $-CF_3$ или $-OR_{40}$.

14. Соединение по любому из пп. 1-6, где каждый R_3 независимо представляет собой (C_1-C_4) алкил, (C_2-C_4) алкенил, фенил, замещенный фенил, (C_5-C_7) циклоалкил, (C_5-C_7) циклогетероалкил, -F или $-CF_3$.

15. Соединение по любому из пп. 1-6, где o равно 0 или 1.

16. Соединение по любому из пп. 1-6, где o равно 0, 1, 2 или 3.

17. Соединение по любому из пп. 1-6, где R_4 представляет собой водород, алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, -F, $-C(O)NR_{41}R_{42}$, $-C(O)R_{43}$, $-C(O)OR_{44}$ или $-CF_3$.

18. Соединение по любому из пп. 1-6, где R_4 представляет собой водород, (C_1-C_4) алкил, (C_2-C_4) алкенил, -F или $-CF_3$.

19. Соединение по любому из пп. 1-6, где R_8-R_{53} и $R_{58}-R_{64}$ представляют собой независимо водород, алкил, алкенил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероарил, замещенный гетероарил, циклогетероалкил или замещенный циклогетероалкил.

20. Соединение по любому из пп. 1-6, где R_8-R_{53} и $R_{58}-R_{64}$ представляют собой независимо водород, (C_1-C_4) алкил, арил, замещенный арил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, циклогетероалкил или замещенный циклогетероалкил.

21. Соединение по любому из пп. 1-6, где каждый R_1 независимо представляет собой алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, фенил, замещенный фенил, циклоалкил, гетероалкил, циклогетероалкил, $-F$, $-C(O)NR_8R_9$, $-C(O)OR_{10}$, $-OC(O)OR_{15}$, $-CF_3$, или $-OR_{18}$, m равно 0 или 1, каждый R_2 представляет собой независимо алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, фенил, замещенный фенил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, гетероалкил, циклогетероалкил, галоген, $-C(O)NR_{19}R_{20}$, $-C(O)OR_{21}$, $-NR_{22}C(O)OR_{23}$, $-NR_{24}C(O)OR_{25}$, $-OC(O)OR_{26}$, $-CN$, $-CF_3$, $-NR_{27}SO_2R_{28}$ или $-OR_{29}$, n равно 0 или 1, каждый R_3 независимо представляет собой, алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, фенил, замещенный фенил, циклоалкил, гетероалкил, циклогетероалкил, $-F$, $-C(O)NR_{30}R_{31}$, $-C(O)OR_{32}$, $-OC(O)OR_{37}$, $-CF_3$, или $-OR_{40}$, o равно 0, 1, 2 или 3, R_4 представляет собой водород, алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, $-F$, $-C(O)NR_{41}R_{42}$, $-C(O)OR_{43}$, $-C(O)OR_{44}$ или $-CF_3$ и R_8-R_{53} и $R_{58}-R_{64}$ представляют собой независимо водород, алкил, алкенил, арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероарил, замещенный гетероарил, циклогетероалкил или замещенный циклогетероалкил.

22. Соединение по любому из пп. 1-6, где каждый R_1 независимо представляет собой (C_1-C_4) алкил, (C_2-C_4) алкенил, фенил, замещенный фенил, (C_5-C_7) циклоалкил, (C_5-C_7) циклогетероалкил, $-F$, или $-CF_3$, m равно 0 или 1, каждый R_2 представляет собой независимо (C_1-C_4) алкил, (C_2-C_4) алкенил, фенил, замещенный фенил, (C_5-C_7) циклоалкил, (C_5-C_7) циклогетероалкил, галоген, $C(O)NR_{19}R_{20}$, $-C(O)OR_{21}$, $-NR_{22}C(O)OR_{23}$, $-NR_{24}C(O)OR_{25}$, $-OC(O)OR_{26}$, $-CN$, $-CF_3$, $-NR_{27}SO_2R_{28}$ или $-OR_{29}$, i равно 0 или 1, каждый R_3 независимо представляет собой (C_1-C_4) алкил, (C_2-C_4) алкенил, фенил, замещенный фенил, (C_5-C_7) циклоалкил, (C_5-C_7) циклогетероалкил, $-F$, или $-CF_3$, o равно 0 или 1, R_4 представляет собой водород, (C_1-C_4) алкил, (C_2-C_4) алкенил, $-F$ или $-CF_3$ и R_8-R_{53} и $R_{58}-R_{64}$ представляют собой независимо водород, (C_1-C_4) алкил, арил, замещенный арил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, циклогетероалкил или замещенный циклогетероалкил.

23. Соединение по любому из пп. 1, 2, 4 или 5, где А представляет собой арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, арилалкенил, замещенный арилалкенил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, гетероарилалкенил, замещенный гетероарилалкенил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, циклогетероалкенил или замещенный циклогетероалкенил.

24. Соединение по любому из пп. 1, 2, 4 или 5, где А представляет собой арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил или замещенный гетероарилалкил.

25. Соединение по любому из пп. 1, 2, 4 или 5, где А представляет собой арил, замещенный арил, гетероарил или замещенный гетероарил.

26. Соединение по любому из пп. 1, 3, 4 или 6, где В представляет собой арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, арилалкенил, замещенный арилалкенил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил, замещенный гетероарилалкил, гетероарилалкенил, замещенный гетероарилалкенил, циклогетероалкил, замещенный циклогетероалкил, циклогетероалкенил или замещенный циклогетероалкенил.

27. Соединение по любому из пп. 1, 3, 4 или 6, где В представляет собой арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил или замещенный гетероарилалкил.

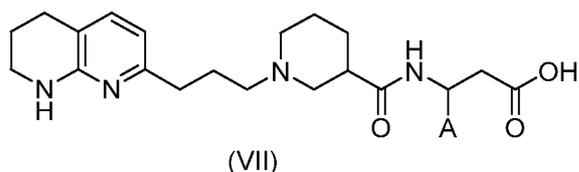
28. Соединение по любому из пп. 1, 3, 4 или 6, где В представляет собой арил, замещенный арил, гетероарил или замещенный гетероарил.

29. Соединение по любому из пп. 1, 3, 4 или 6, где В представляет собой $-NR_{53}R_{54}$.

30. Соединение по любому из пп. 1, 3, 4 или 6, где В представляет собой $-NHR_{54}$, R_{54} представляет собой арил, замещенный арил, арилалкил, замещенный арилалкил, гетероарил, замещенный гетероарил, гетероарилалкил или замещенный гетероарилалкил $-C(O)R_{58}$, $-C(O)OR_{59}$ или $-SO_2R_{62}$.

31. Соединение по любому из пп. 1, 3, 4 или 6, где В представляет собой $-NHR_{54}$ и R_{54} представляет собой арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил, $-C(O)R_{58}$, $-C(O)OR_{59}$ или $-SO_2R_{62}$.

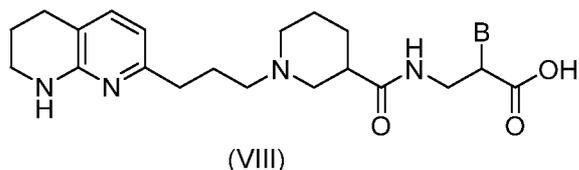
32. Соединение по п. 1 формулы (VII):



33. Соединение по п. 32, где А представляет собой арил, замещенный арил, гетероарил или замещенный гетероарил.

34. Соединение по п. 32, где А представляет собой арил, замещенный фенил, гетероарил или замещенный гетероарил.

35. Соединение по п. 1 формулы (VIII):

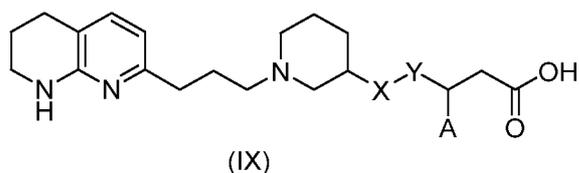


36. Соединение по п. 35, где В представляет собой арил, замещенный арил, гетероарил или замещенный гетероарил.

37. Соединение по п. 35, где В представляет собой арил, замещенный фенил, гетероарил или замещенный гетероарил.

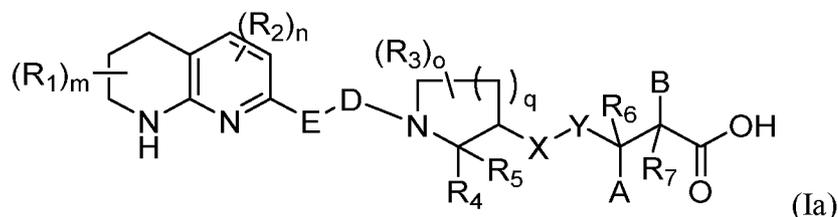
38. Соединение по п. 35, где В представляет собой -NHR₅₄ и R₅₄ представляет собой арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил, -C(O)R₅₈, -C(O)OR₅₉, или -SO₂R₆₂.

39. Соединение по п. 1 формулы (IX):



40. Соединение по п. 1, где А представляет собой фенил или замещенный фенил.

41. Соединение формулы (Ia):



или его фармацевтически приемлемые соли, где:

q равно 1, 2 или 3;

R¹ и R³ каждый независимо в каждом случае выбран из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, -OR¹¹, -SR¹¹, -N(R¹¹)₂, -C(O)N(R¹¹)₂, -C(O)OR¹¹, =O, =S и -CN;

m выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6;

o выбран из 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8;

R^2 в каждом случае независимо выбран из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-CN$ и $-NO_2$;

n равно 0, 1 или 2;

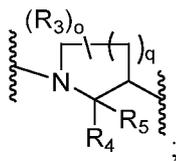
R^4 и R^5 каждый независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-N(R^{13})_2$ и $-CN$; или R^4 и R^5 объединены вместе с образованием заместителя с двойной связью, выбранного из $=O$, $=S$ и $=N(R^{13})$;

D выбран из связи, $-C(O)-$, $-C\equiv CCH_2-$ и $-CH=CHCH_2-$;

E выбран из C_{1-4} алкилена и $-(CH_2)Z-$,

где Z выбран из $-NH-$, $-S-$, $-SO_2-$ и $-O-$;

X-Y выбран из: $\lambda-C(O)N(R^{14})-$, $\lambda-N(R^{14})C(O)-$, $\lambda-N(R^{14})C(O)C(R^{15})_2-$, $\lambda-C(O)O-$, $\lambda-C(R^{15})_2C(R^{15})_2-$, $\lambda-CH=CH-$, $\lambda-C\equiv C-$, $\lambda-N(R^{14})C(R^{15})_2-$, $\lambda-C(R^{15})_2N(R^{14})-$, $\lambda-O-$, $\lambda-OC(R^{15})_2-$, $\lambda-C(R^{15})_2O-$, $\lambda-SO_2N(R^{14})-$ и $\lambda-N(R^{14})SO_2-$;



где λ обозначает присоединение X-Y к

R^6 и R^7 каждый независимо в каждом случае выбран из:

водорода, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-OR^{16}$ и $-CN$;

A выбран из (i) и (ii):

(i) водорода, галогена и $-CN$, или A и R^6 объединены с образованием C_{3-6} карбоцикла или 3-6-членного гетероцикла;

(ii) $-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(S)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-OC(O)N(R^{17})_2$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$ и $-S(O)_2N(R^{17})_2$;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, $-OR^{17}$, $-SR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-OC(O)R^{17}$, $-OC(O)N(R^{17})_2$, $-C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(O)R^{17}$, $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$, $-N(R^{17})C(O)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})C(S)N(R^{17})_2$, $-N(R^{17})S(O)_2(R^{17})$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2N(R^{17})_2$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{17})$, $-N_3$ и $-CN$, C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла,

где каждый C₃₋₁₀ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -OR¹⁷, -SR¹⁷, -N(R¹⁷)₂, -C(O)R¹⁷, -C(O)OR¹⁷, -OC(O)R¹⁷, -OC(O)N(R¹⁷)₂, -C(O)N(R¹⁷)₂, -N(R¹⁷)C(O)R¹⁷, -N(R¹⁷)C(O)OR¹⁷, -N(R¹⁷)C(O)N(R¹⁷)₂, -N(R¹⁷)C(S)N(R¹⁷)₂, -N(R¹⁷)S(O)₂(R¹⁷), -S(O)R¹⁷, -S(O)₂R¹⁷, -S(O)₂N(R¹⁷)₂, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁷), -N₃ и -CN; и

C₃₋₁₂ карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, -OR¹⁷, -SR¹⁷, -N(R¹⁷)₂, -C(O)R¹⁷, -C(O)OR¹⁷, -OC(O)R¹⁷, -OC(O)N(R¹⁷)₂, -C(O)N(R¹⁷)₂, -N(R¹⁷)C(O)R¹⁷, -N(R¹⁷)C(O)OR¹⁷, -N(R¹⁷)C(O)N(R¹⁷)₂, -N(R¹⁷)C(S)N(R¹⁷)₂, -N(R¹⁷)S(O)₂(R¹⁷), -S(O)R¹⁷, -S(O)₂R¹⁷, -S(O)₂N(R¹⁷)₂, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁷), -N₃ и -CN;

C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -OR¹⁷, -SR¹⁷, -N(R¹⁷)₂, -C(O)R¹⁷, -C(O)OR¹⁷, -OC(O)R¹⁷, -OC(O)N(R¹⁷)₂, -C(O)N(R¹⁷)₂, -N(R¹⁷)C(O)R¹⁷, -N(R¹⁷)C(O)OR¹⁷, -N(R¹⁷)C(O)N(R¹⁷)₂, -N(R¹⁷)C(S)N(R¹⁷)₂, -N(R¹⁷)S(O)₂(R¹⁷), -S(O)R¹⁷, -S(O)₂R¹⁷, -S(O)₂N(R¹⁷)₂, -NO₂, =O, =S, =N(R¹⁷), -N₃ и -CN; и

C₃₋₁₀ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила и =O;

В выбран из (I), когда А выбран из (ii), или

В выбран из (II), когда А выбран из (i):

(I) водорода, галогена и -CN, или В и R⁷ объединены вместе с образованием C₃₋₆ карбоцикла или 3-6-членного гетероцикла;

(II) -OR¹⁸, -SR¹⁸, -N(R¹⁸)₂, -C(O)R¹⁸, -C(O)OR¹⁸, -OC(O)R¹⁸, -OC(O)N(R¹⁸)₂, -C(O)N(R¹⁸)₂, -N(R¹⁸)C(O)R¹⁸, -N(R¹⁸)C(O)OR¹⁸, -N(R¹⁸)C(O)N(R¹⁸)₂, -N(R¹⁸)C(S)N(R¹⁸)₂, -N(R¹⁸)S(O)₂(R¹⁸), -S(O)R¹⁸, -S(O)₂R¹⁸ и -S(O)₂N(R¹⁸)₂;

C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, -OR¹⁸, -SR¹⁸, -N(R¹⁸)₂, -C(O)R¹⁸, -C(O)OR¹⁸, -OC(O)R¹⁸, -OC(O)N(R¹⁸)₂, -C(O)N(R¹⁸)₂, -N(R¹⁸)C(O)R¹⁸, -N(R¹⁸)C(O)OR¹⁸, -N(R¹⁸)C(O)N(R¹⁸)₂, -N(R¹⁸)C(S)N(R¹⁸)₂,

$-\text{N}(\text{R}^{18})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{18})$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{18})$, $-\text{N}_3$, $-\text{CN}$, C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла,

где C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{SR}^{18}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$,

$-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$,
 $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{18})$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$,
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{18})$, $-\text{N}_3$ и $-\text{CN}$; и

C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{SR}^{18}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{18}$,
 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$,
 $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{18})$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{18}$,
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{18})$, $-\text{N}_3$ и $-\text{CN}$;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{SR}^{18}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$,
 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$,
 $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{18})_2$,
 $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{18})$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{18})$, $-\text{N}_3$, $-\text{CN}$, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла,

где каждый C_{3-6} карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $=\text{O}$; и

C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $=\text{O}$;

R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , и R^{16} каждый независимо в каждом случае выбран из водорода, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила;

R^{15} в каждом случае независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила;

R^{17} в каждом случае независимо выбран из:

водорода;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{21})_2$, $-C(O)R^{21}$, $-C(O)OR^{21}$, $-OC(O)R^{21}$, $-OC(O)N(R^{21})_2$, $-C(O)N(R^{21})_2$, $-N(R^{21})C(O)R^{21}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{21})$, $-N_3$ и $-CN$; и

C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{21})_2$, $-C(O)R^{21}$, $-C(O)OR^{21}$, $-OC(O)R^{21}$, $-OC(O)N(R^{21})_2$, $-C(O)N(R^{21})_2$, $-N(R^{21})C(O)R^{21}$, $-N(R^{21})C(O)OR^{21}$, $-N(R^{21})C(O)N(R^{21})_2$, $-N(R^{21})C(S)N(R^{21})_2$, $-N(R^{21})S(O)_2(R^{21})$, $-S(O)R^{21}$, $-S(O)_2R^{21}$, $-S(O)_2N(R^{21})_2$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{21})$, $-N_3$ и $-CN$;

R^{18} в каждом случае независимо выбран из:

водорода;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, $-OR^{22}$, $-SR^{22}$, $-N(R^{22})_2$, $-C(O)R^{22}$, $-C(O)OR^{22}$, $-OC(O)R^{22}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-C(O)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})C(O)R^{22}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{22})$, $-N_3$, $-CN$, C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла,

где каждый из C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{22}$, $-SR^{22}$ и $-N(R^{22})_2$; и

C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-OR^{22}$, $-SR^{22}$, $-N(R^{22})_2$, $-C(O)R^{22}$, $-C(O)OR^{22}$, $-OC(O)R^{22}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-C(O)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})C(O)R^{22}$, $-N(R^{22})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{22})C(O)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})C(S)N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})S(O)_2(R^{22})$, $-S(O)R^{22}$, $-S(O)_2R^{22}$, $-S(O)_2N(R^{22})_2$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{22})$, $-N_3$, $-CN$, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла;

где каждый C_{3-6} карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила;

R^{21} и R^{22} каждый независимо в каждом случае выбран из:

водорода;

C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где каждый C_{3-6} карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, $-N(R^{23})_2$ и $-C(O)N(R^{23})_2$; и

C_{3-6} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси и $=O$; и

R^{23} в каждом случае независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила.

42. Соединение или соль по п. 41, где R^3 в каждом случае выбран из галогена, C_{1-4} алкила и $-C(O)N(R^{11})_2$; и o равно 0, 1 или 2.

43. Соединение или соль по п. 41 или 42, где q равно 1 или 2.

44. Соединение или соль по любому из пп. 41 - 43, где m равно 0, и n равно 0.

45. Соединение или соль по любому из пп. 41 - 44, где R^4 и R^5 каждый представляет собой водород.

46. Соединение или соль по любому из пп. 41 - 45, где D представляет собой связь или $-C(O)-$.

47. Соединение или соль по любому из пп. 41 - 46, где E выбран из C_{1-4} алкилена.

48. Соединение или соль по любому из пп. 41 - 47, где $X-Y$ выбран из $^{\lambda}-C(O)N(R^{14})-$, $^{\lambda}-N(R^{14})C(O)-$, $^{\lambda}-N(R^{14})C(O)CH_2-$, $^{\lambda}-CH_2CH_2-$, $^{\lambda}-N(R^{14})CH_2-$, $^{\lambda}-CH_2N(R^{14})-$, $^{\lambda}-O-$, $^{\lambda}-OCH_2-$ и $^{\lambda}-CH_2O-$; и R^{14} выбран в каждом случае из водорода и C_{1-4} алкила.

49. Соединение или соль по п. 48, где $X-Y$ выбран из $^{\lambda}-C(O)N(R^{14})-$, $^{\lambda}-N(R^{14})C(O)-$ и $^{\lambda}-OCH_2-$; и R^{14} представляет собой водород.

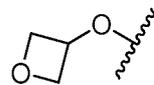
50. Соединение или соль по любому из пп. 41 - 49, где R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} и R^{16} каждый в каждом случае выбран из водорода.

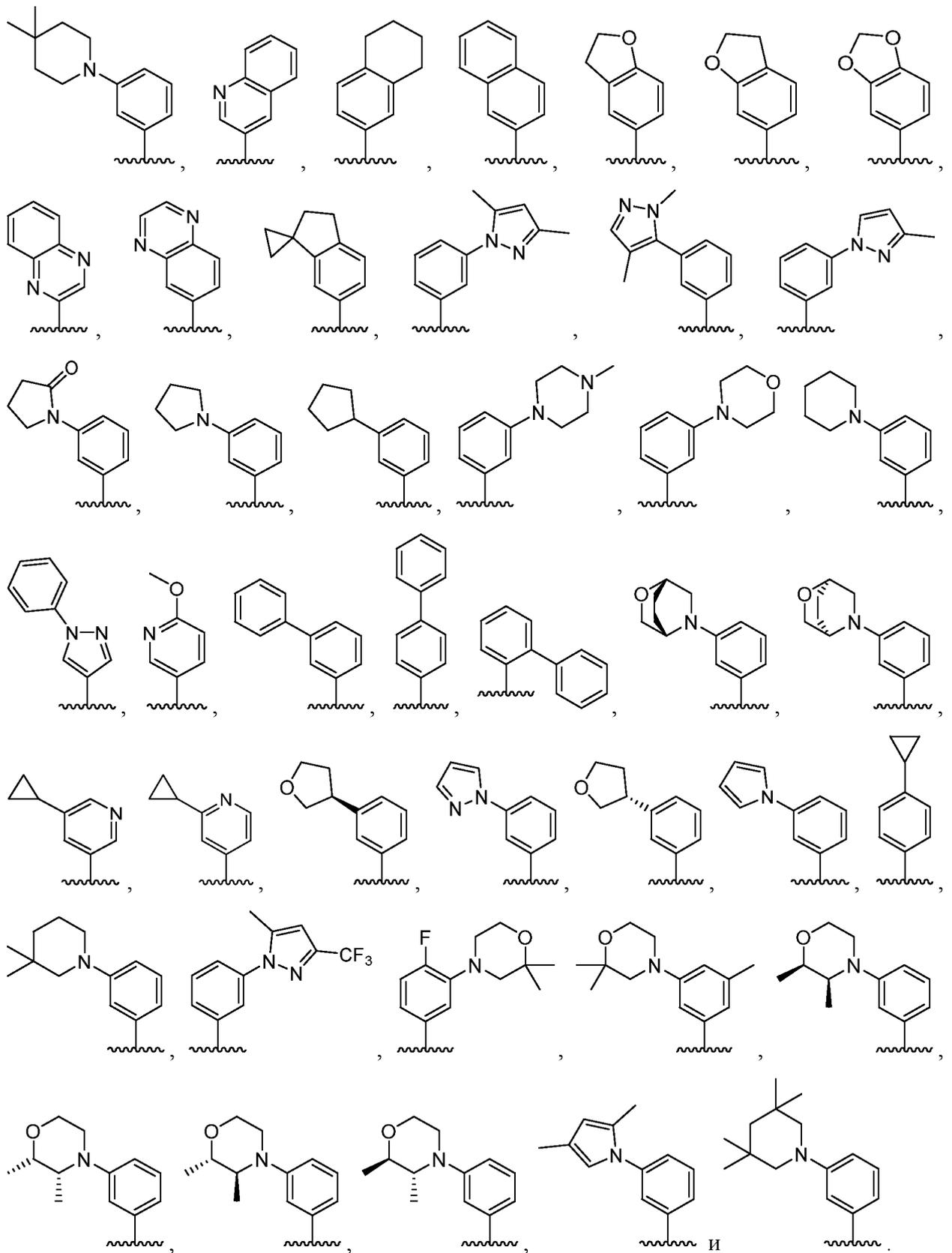
51. Соединение или соль по любому из пп. 41 - 50, где R^6 выбран из водорода и $-OH$, или A и R^6 объединены вместе с образованием C_{3-6} карбоцикла; и R^7 выбран из водорода и галогена.

52. Соединение или соль по любому из пп. 41 - 51, где R^6 и R^7 каждый выбран из водорода.

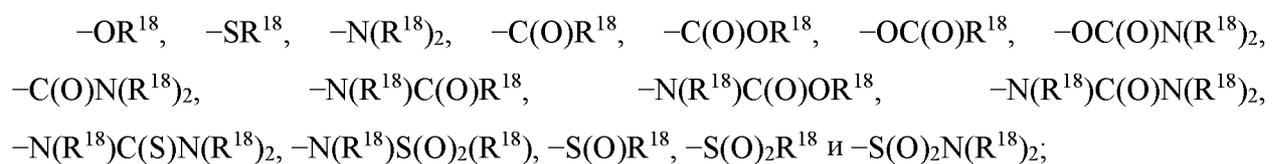
53. Соединение или соль по любому из пп. 41 - 52, где A выбран из водорода, галогена и $-CN$, или A и R^6 объединены вместе с образованием C_{3-6} карбоцикла.

54. Соединение или соль по п. 53, где А представляет собой водород.
55. Соединение или соль по любому из пп. 41 - 52, где В выбран из водорода, галогена и -CN.
56. Соединение или соль по п. 55, где В выбран из водорода и галогена.
57. Соединение или соль по любому из пп. 41 - 50 и 55 - 56, где А выбран из C₃₋₁₂ карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями.
58. Соединение или соль по п. 57, где C₃₋₁₂ карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в А выбраны из фенила; пиридина; индана; хромана; бензодиоксола; 2,3-дигидробензофурана; хинолина; 1,2,3,4-тетрагидронафталина; нафталина; хиноксалина; 2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-инден]; и пиразола; каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями.
59. Соединение или соль по п. 57 или п. 58, где один или несколько необязательных заместителей в А выбраны из:
- галогена, -OR¹⁷, N(R¹⁷)₂, -C(O)R¹⁷, -N(R¹⁷)C(O)R¹⁷, -N(R¹⁷)S(O)₂(R¹⁷), =O, =S и -CN;
- C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -OR¹⁷, -N(R¹⁷)₂, -N(R¹⁷)C(O)R¹⁷, -N(R¹⁷)S(O)₂(R¹⁷), -S(O)R¹⁷, =O и -CN; и
- C₃₋₁₀ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила и =O.
60. Соединение или соль по п. 59, где один или несколько необязательных заместителей в А выбраны из: галогена, -OR¹⁷, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₁₀ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, где каждый C₃₋₁₀ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила и =O.
61. Соединение или соль по любому из пп. 41 - 52 и 55 - 60, где R¹⁷ в каждом случае независимо выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла.
62. Соединение или соль по любому из пп. 41 - 52 и 57 - 61, где один или несколько необязательных заместителей в А выбраны из: галогена, гидроксила, метокси,
- трифторметила, пропила, циклопропила, циклопентила, фенила, фенокси,





64. Соединение или соль по любому из пп. 41 - 54, где В выбран из:



C₃₋₁₂ карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, $-OR^{18}$, $-SR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-OC(O)R^{18}$,
 $-OC(O)N(R^{18})_2$, $-C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(O)R^{18}$, $-N(R^{18})C(O)OR^{18}$,
 $-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(S)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$, $-S(O)R^{18}$,
 $-S(O)_2R^{18}$, $-S(O)_2N(R^{18})_2$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{18})$, $-N_3$ и $-CN$;

C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, $-OR^{18}$, $-SR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$,
 $-OC(O)R^{18}$, $-OC(O)N(R^{18})_2$, $-C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(O)R^{18}$,
 $-N(R^{18})C(O)OR^{18}$, $-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(S)N(R^{18})_2$,
 $-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$, $-S(O)R^{18}$, $-S(O)_2R^{18}$, $-S(O)_2N(R^{18})_2$, $-NO_2$, $=O$, $=S$,
 $-N_3$, $-CN$, C₃₋₆ карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла,

где каждый C₃₋₆ карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила и $=O$; и

C₃₋₁₀ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила и $=O$.

65. Соединение или соль по п. 64, где В выбран из $-OR^{18}$, $-SR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $-C(O)OR^{18}$, $-OC(O)R^{18}$, $-OC(O)N(R^{18})_2$, $-C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(O)R^{18}$, $-N(R^{18})C(O)OR^{18}$, $-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(S)N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$, $-S(O)R^{18}$, $-S(O)_2R^{18}$ и $-S(O)_2N(R^{18})_2$.

66. Соединение или соль по п. 65, где В выбран из $-N(R^{18})_2$, $-N(R^{18})C(O)R^{18}$, $-N(R^{18})C(O)OR^{18}$, $-N(R^{18})C(O)N(R^{18})_2$ и $-N(R^{18})S(O)_2(R^{18})$.

67. Соединение или соль по любому из пп. 64 - 66, где R¹⁸ в каждом случае независимо выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, C₃₋₁₀ карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, где C₁₋₆ алкил, C₃₋₁₀ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл каждый необязательно замещен одним или несколькими заместителями.

68. Соединение или соль по любому из пп. 64 - 67, где C₃₋₁₀ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл R¹⁸ в каждом случае независимо выбран из пирролидина, пиперидина, фенила, индолина, бицикло[2,2,2]октана, циклогексана, тетрагидропирана, пиридина, оксадиазола, пиримидина, хиनाзолина, нафталина, хинолина, тиено[3,2-*d*]пиримидина, тиено[2,3-*d*]пиримидина, бензотиазола, индана, оксида тиено[2,3-

d) пиримидина и циклопропила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями.

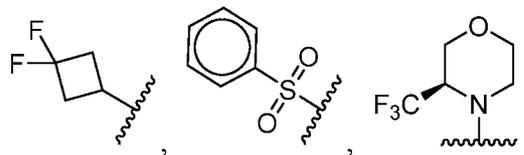
69. Соединение или соль по любому из пп. 64 - 68, где каждый C₃₋₁₀ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл R¹⁸ необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -OR²², -N(R²²)₂, -C(O)R²², -C(O)N(R²²)₂, -N(R²²)C(O)R²², -S(O)₂R²², =O, -CN, C₃₋₆ карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где каждый C₃₋₆ карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ галогеналкила.

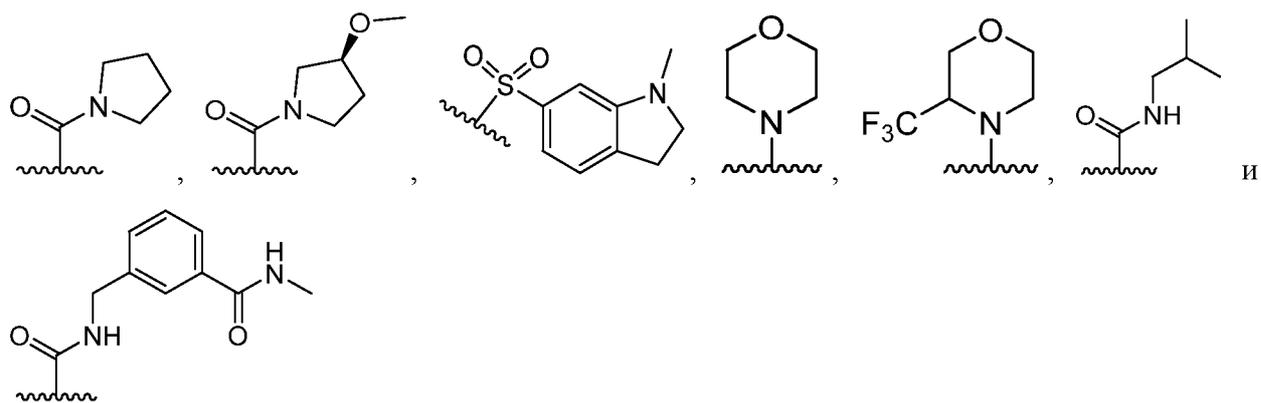
70. Соединение или соль по п. 69, где каждый C₃₋₁₀ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл R¹⁸ необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -N(R²²)₂, -C(O)R²², -C(O)N(R²²)₂, -S(O)₂R²², =O, C₃₋₆ карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где каждый C₃₋₆ карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁₋₄ галогеналкила.

71. Соединение или соль по любому из пп. 64 - 70, где R²² в каждом случае независимо выбран из водорода, C₁₋₄ алкила, C₃₋₆ карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где каждый C₃₋₆ карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

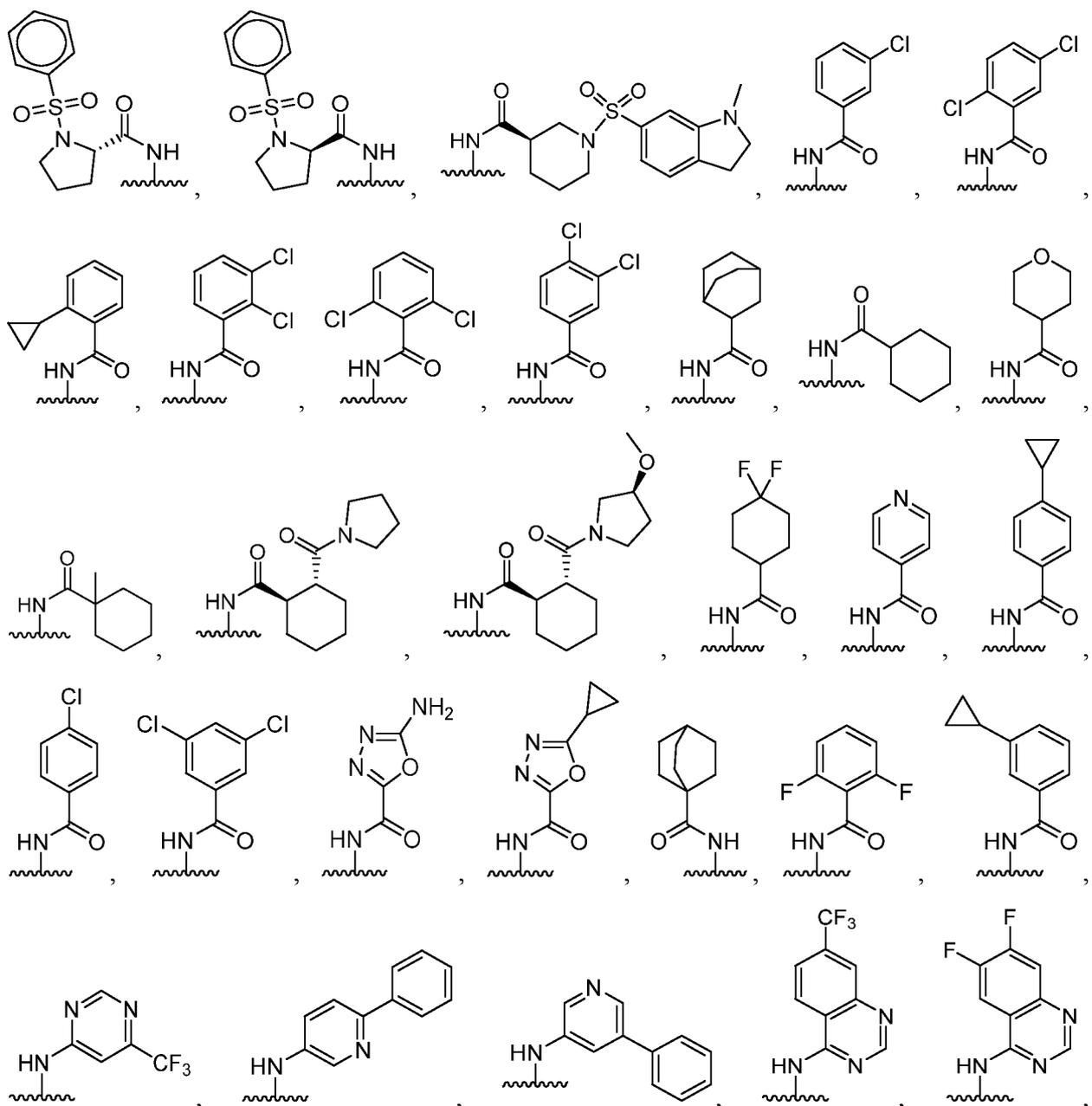
72. Соединение или соль по любому из пп. 64 - 71, где каждый C₃₋₁₀ карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл R¹⁸ необязательно замещен в каждом случае одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена, метила,

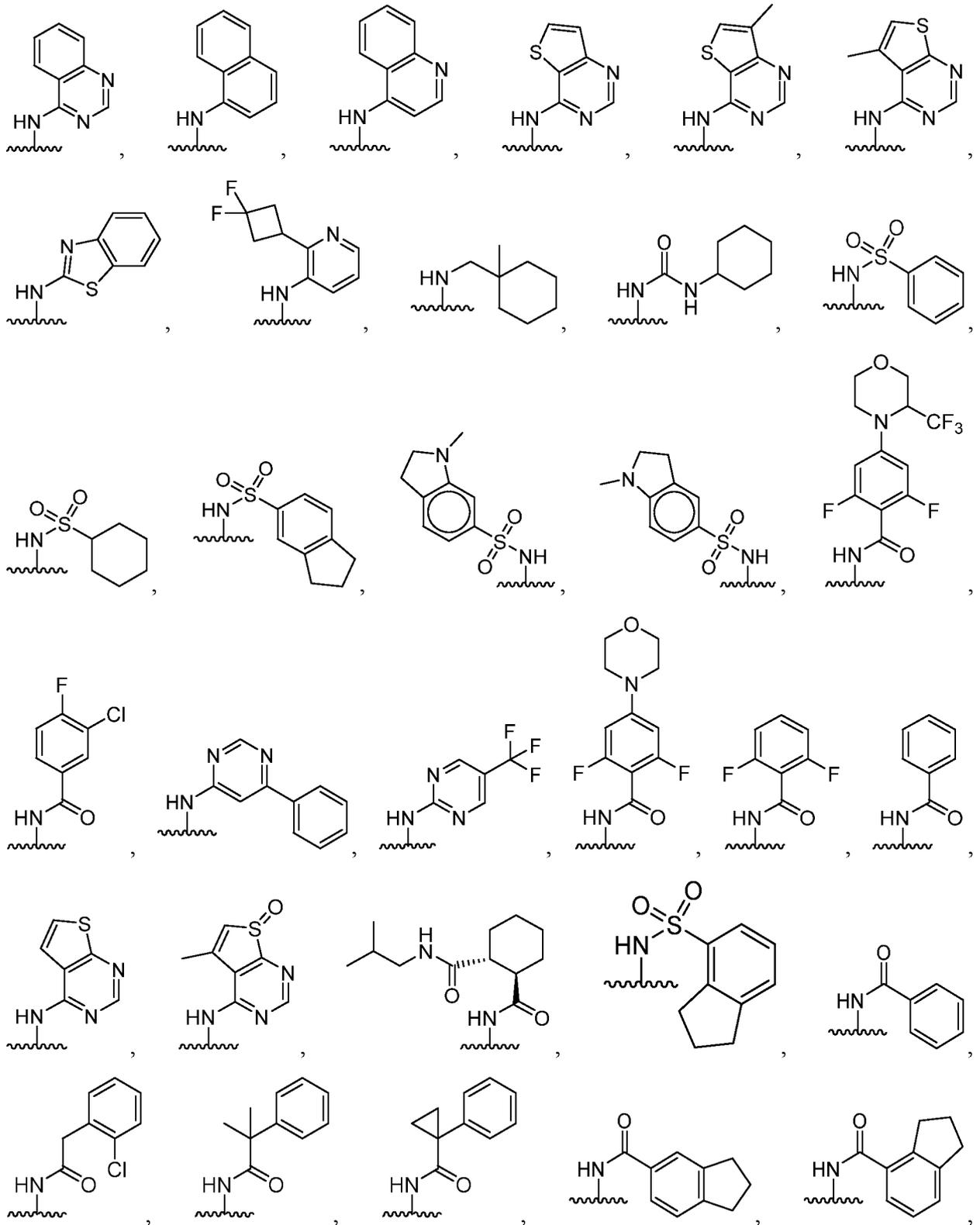
трифторметила, циклопропила, фенила, -NH₂, =O,

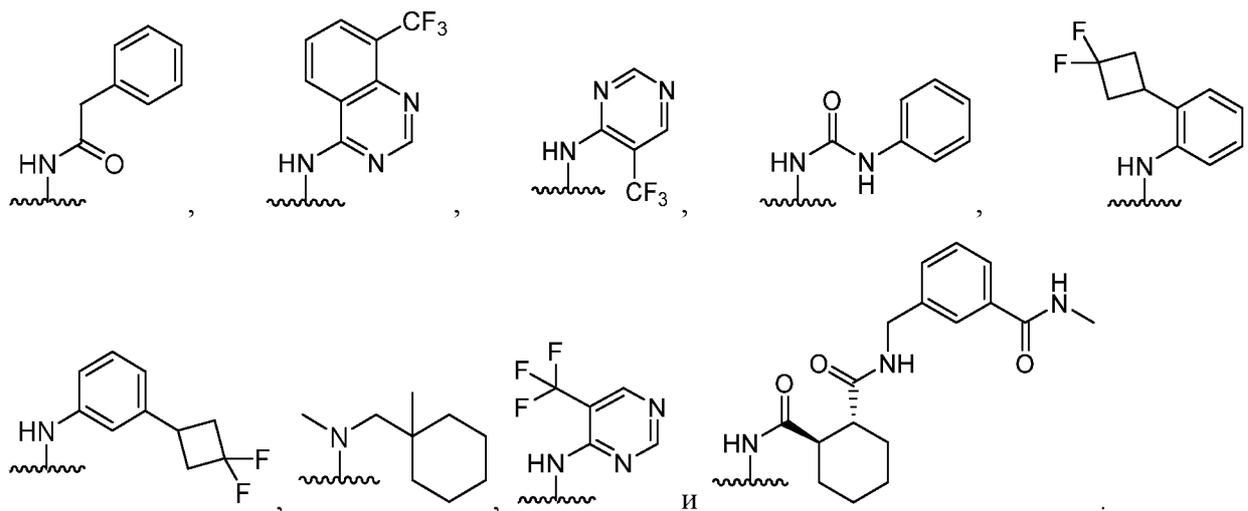




73. Соединение или соль по любому из пп. 41 - 54, где В выбран из:







74. Соединение или соль по п. 64, где В выбран из C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями.

75. Соединение или соль по п. 74, где C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в В выбран из фенила; пиридинила, нафтила; 1,2,3,4-тетрагидронафталина; индана; 7-азаиндола; индазола; и хромана; каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями.

76. Соединение или соль по любому из пп. 74 - 75, где каждый C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в В необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, $-OR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $=O$ и $-CN$;

C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{18}$, $-SR^{18}$, $-N(R^{18})_2$, $-C(O)R^{18}$, $=O$, $-CN$, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где каждый C_{3-6} карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $=O$; и

C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и $=O$.

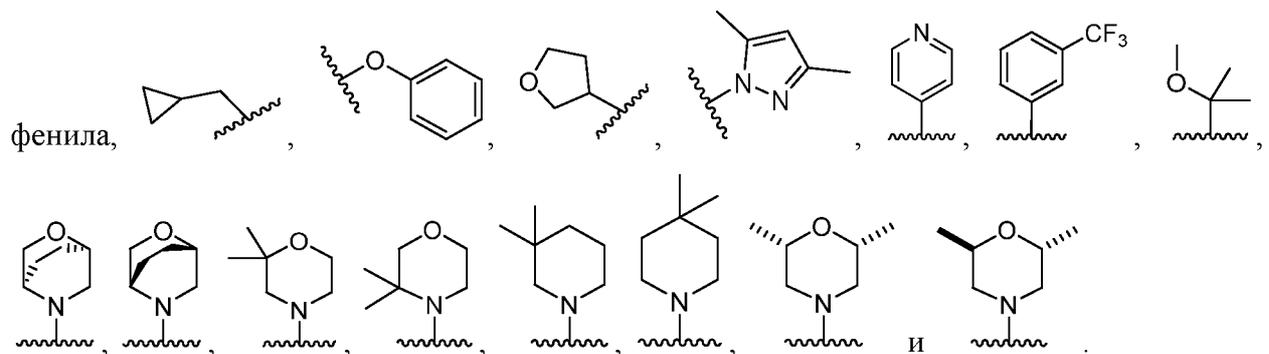
77. Соединение или соль по п. 76, где каждый C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в В необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена и $-OR^{18}$;

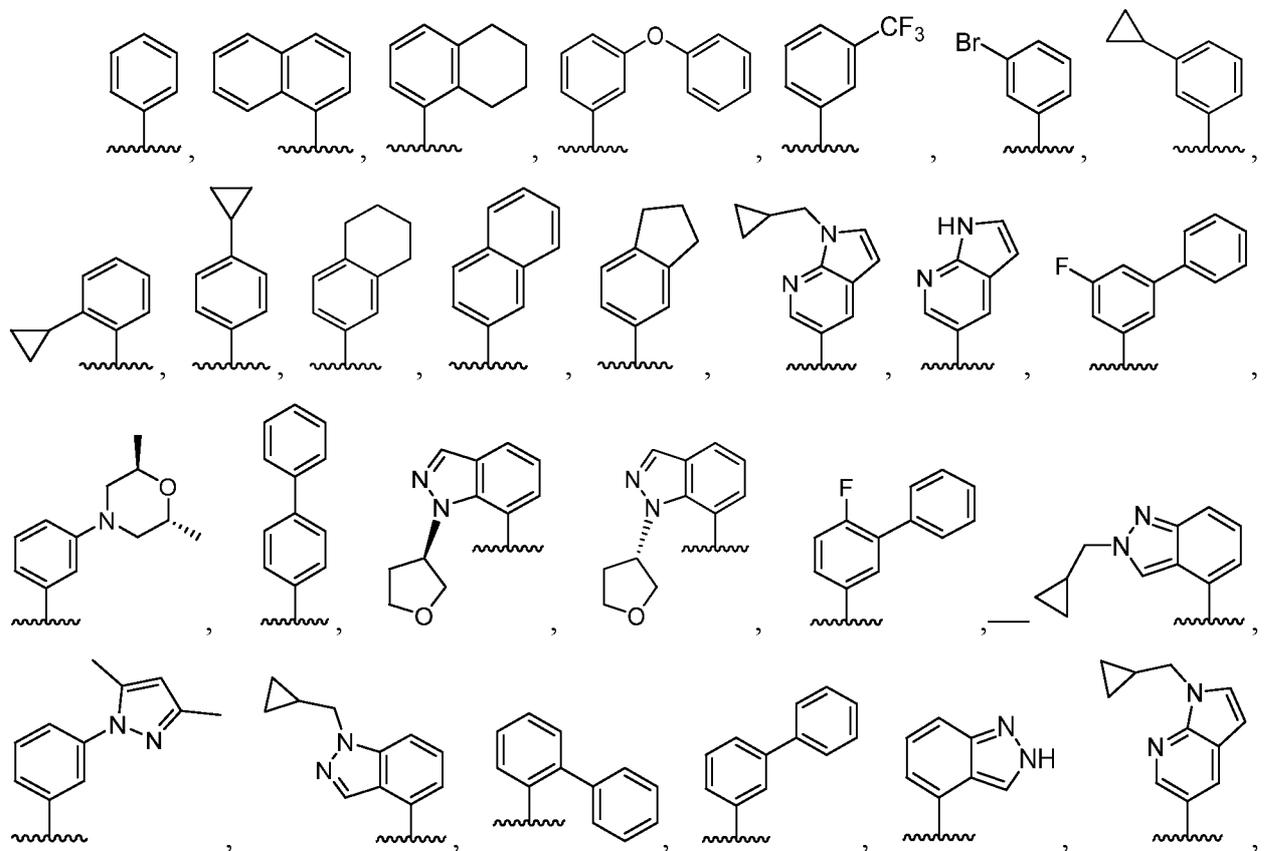
C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, OR^{18} и C_{3-6} карбоцикла; и

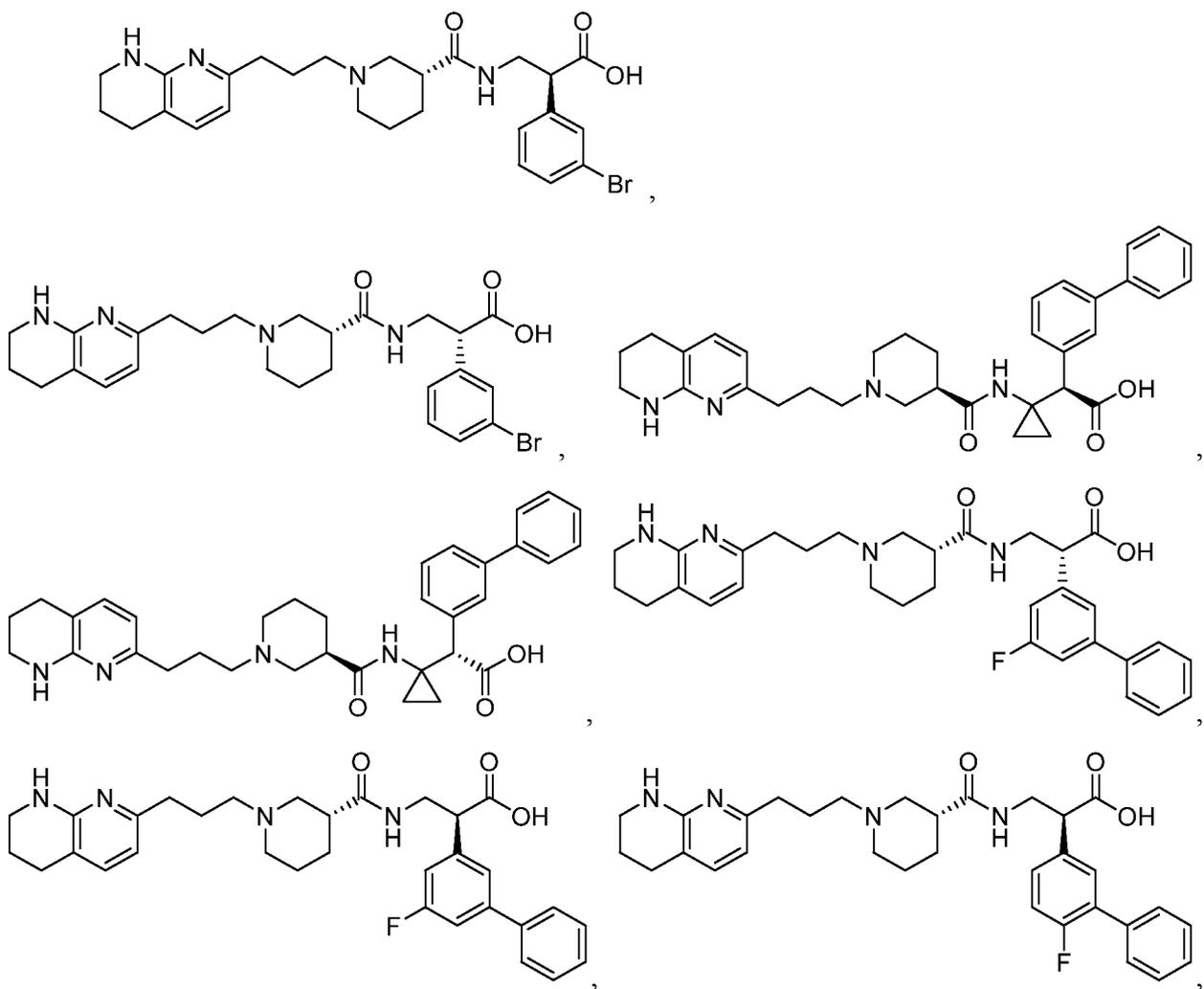
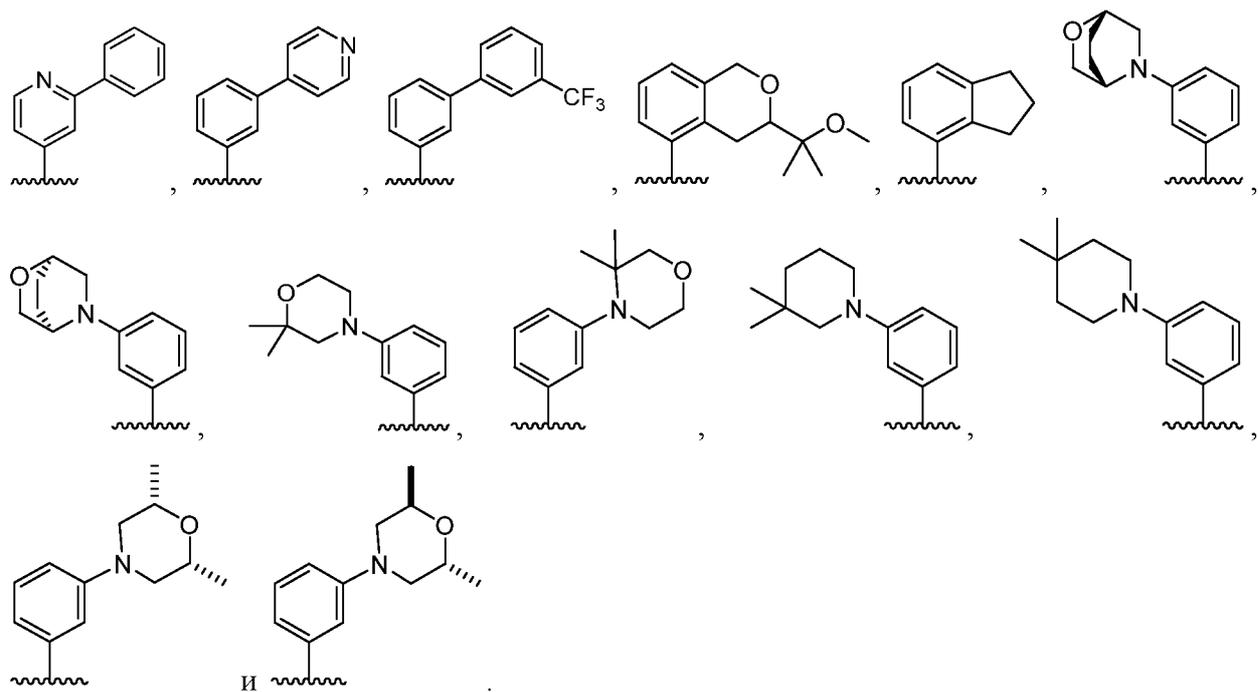
C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла, где каждый C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-4} алкила.

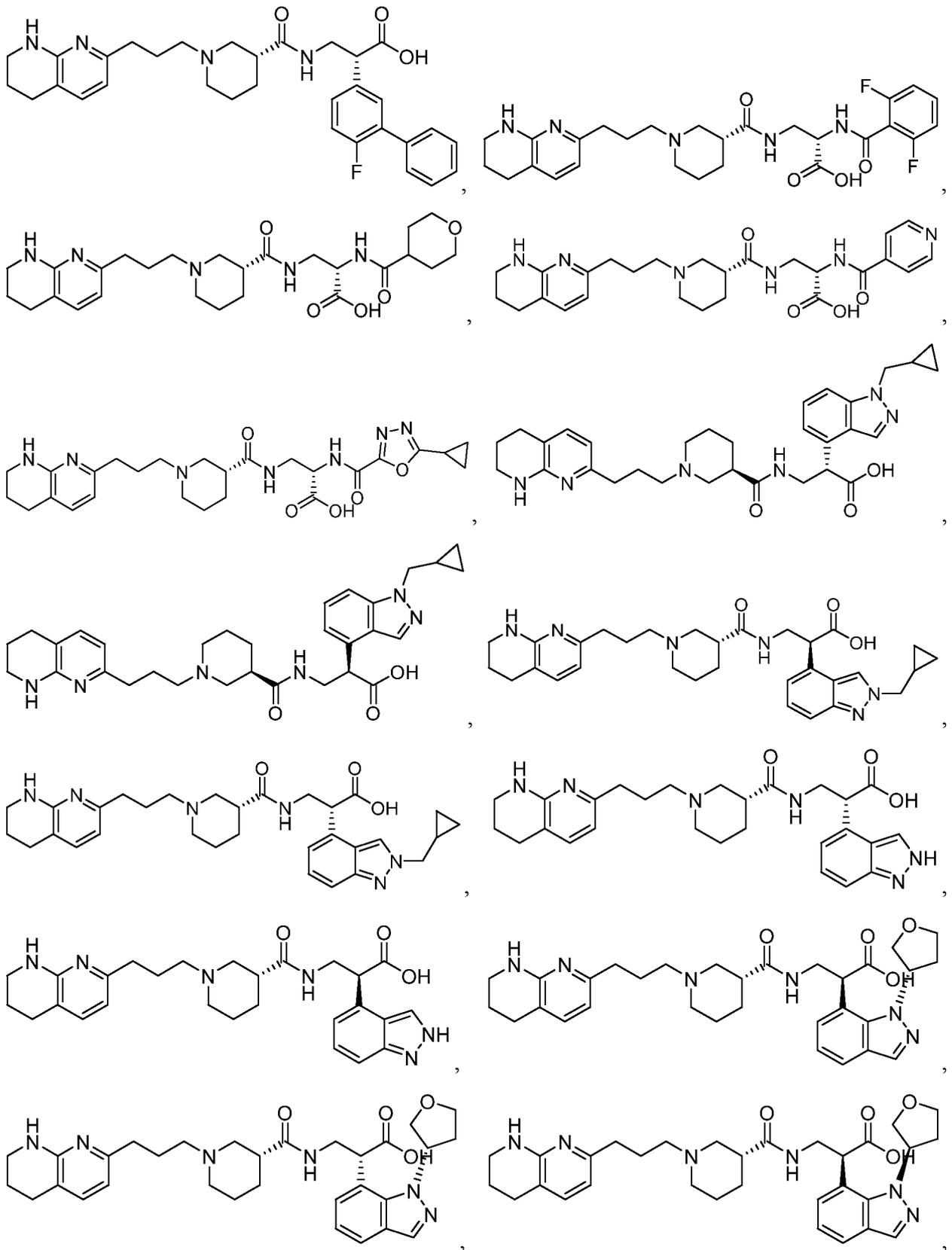
78. Соединение или соль по любому из пп. 74 - 77, где каждый C_{3-12} карбоцикл и 3-12-членный гетероцикл в В необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, трифторметила, циклопропила,

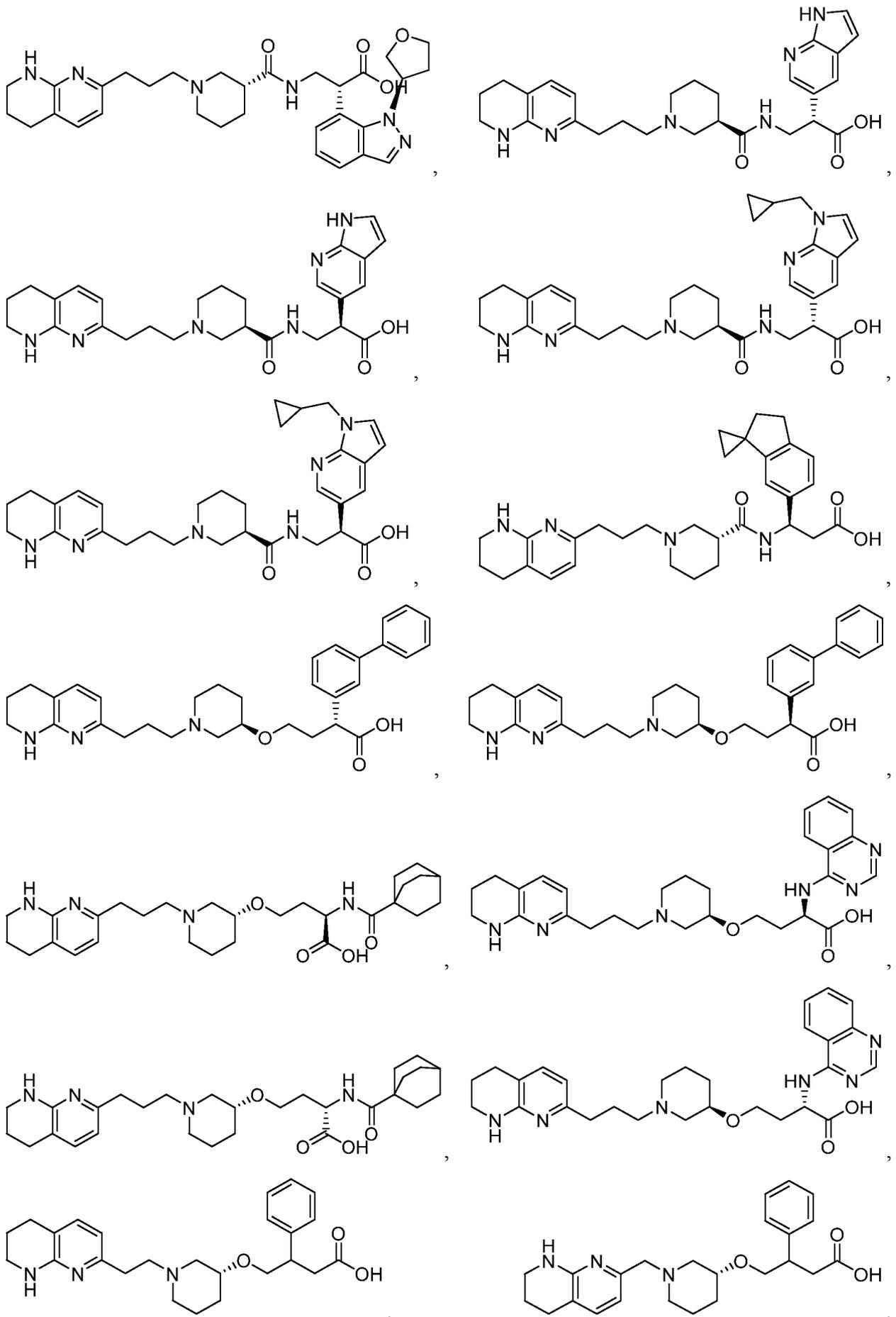


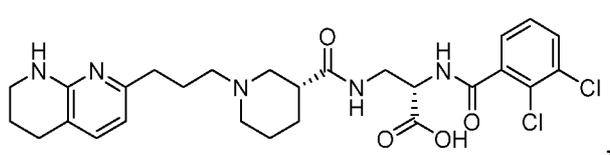
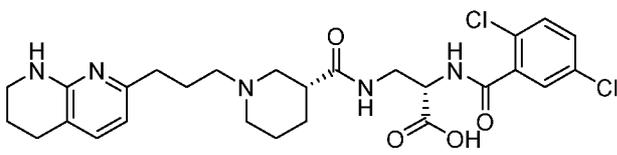
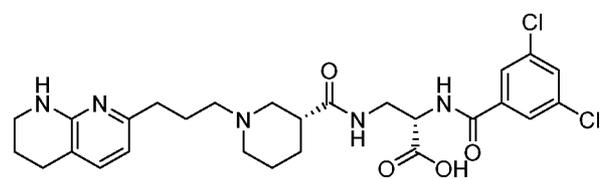
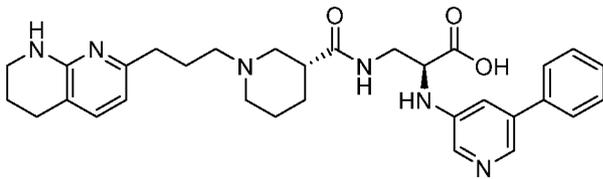
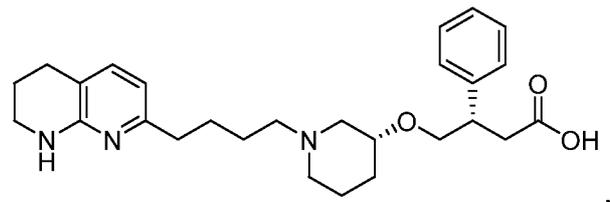
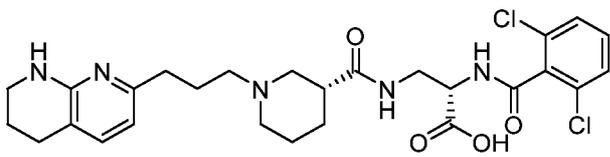
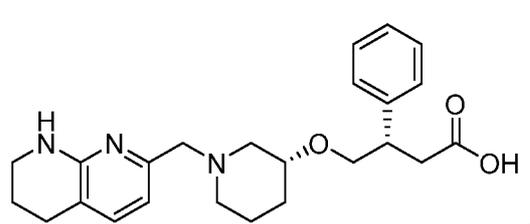
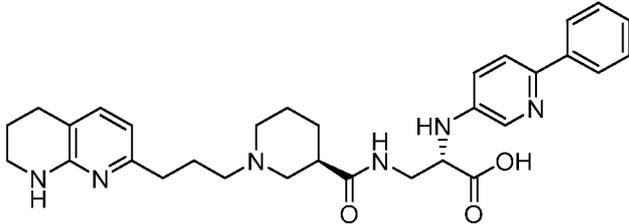
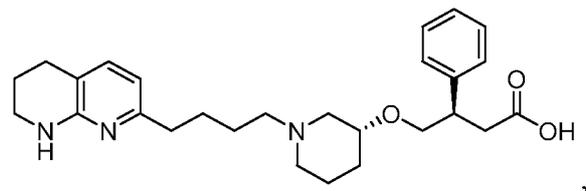
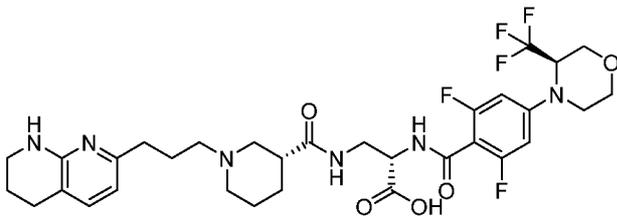
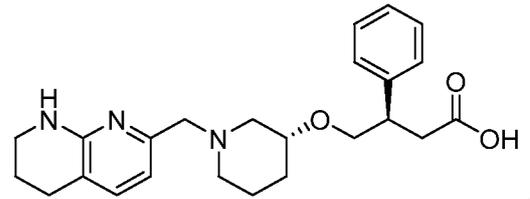
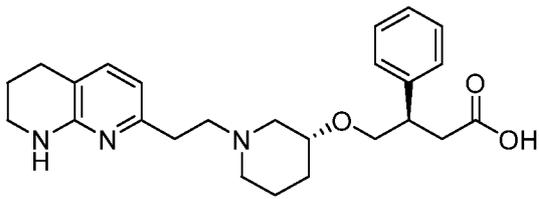
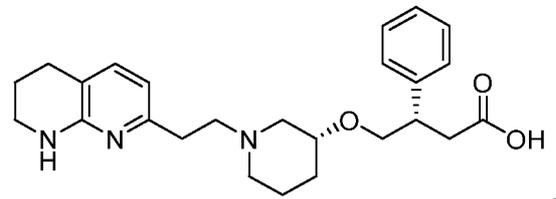
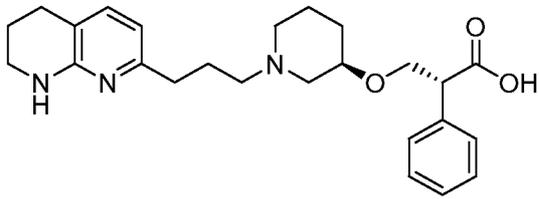
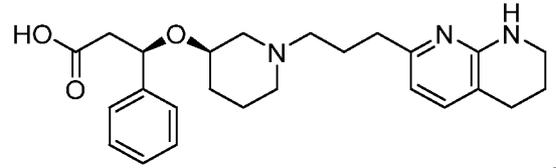
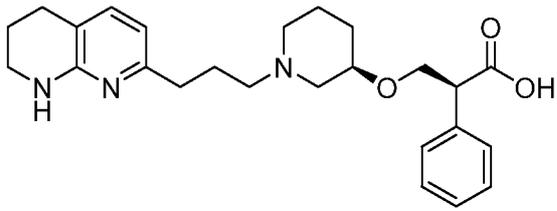
79. Соединение или соль по любому из пп. 51 - 54, где В выбран из:

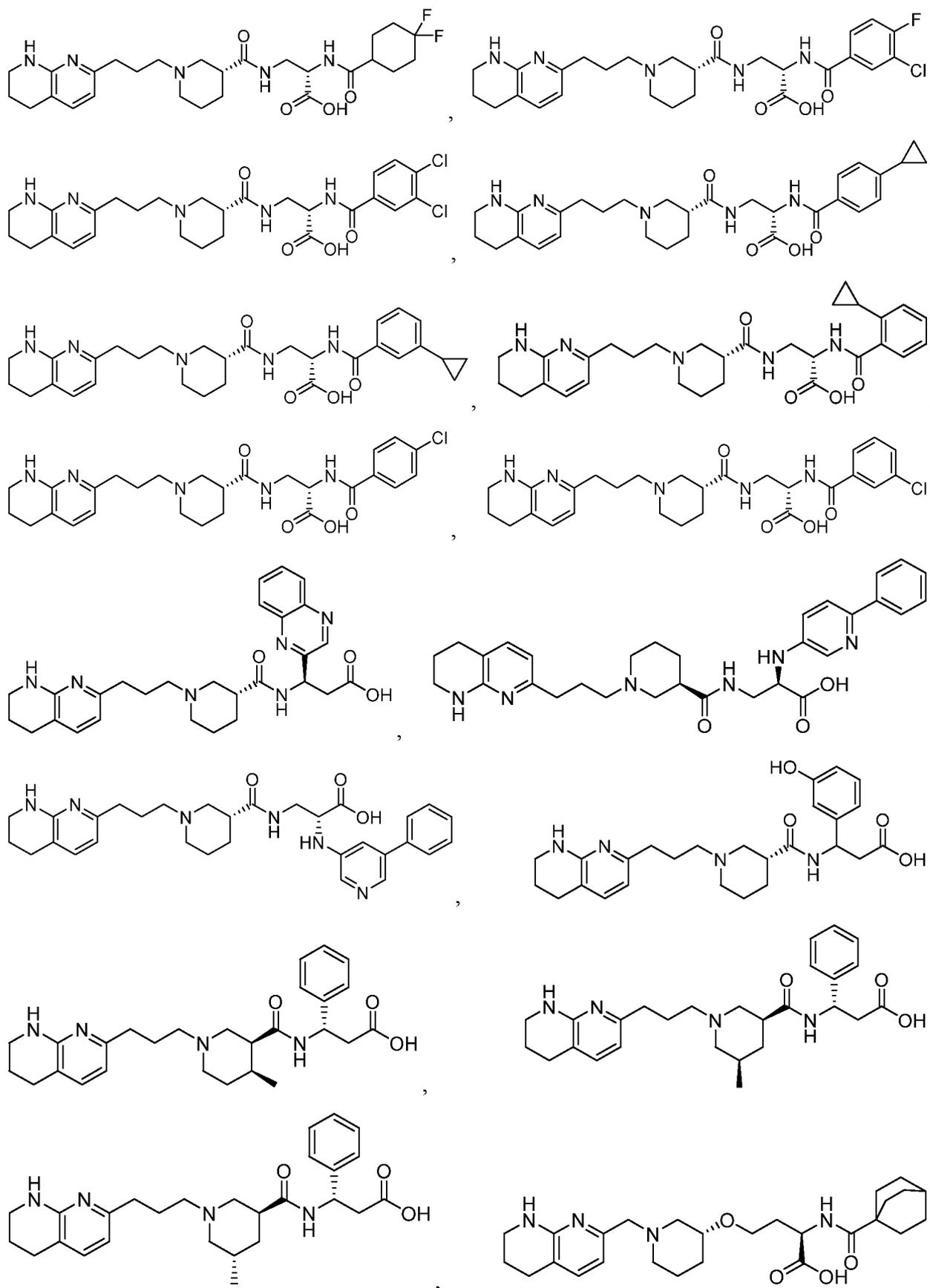


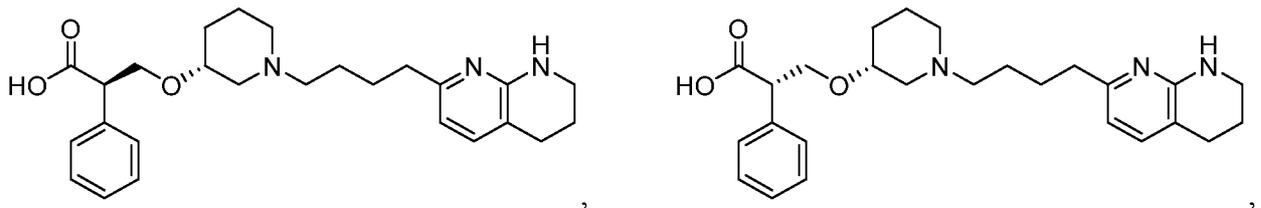
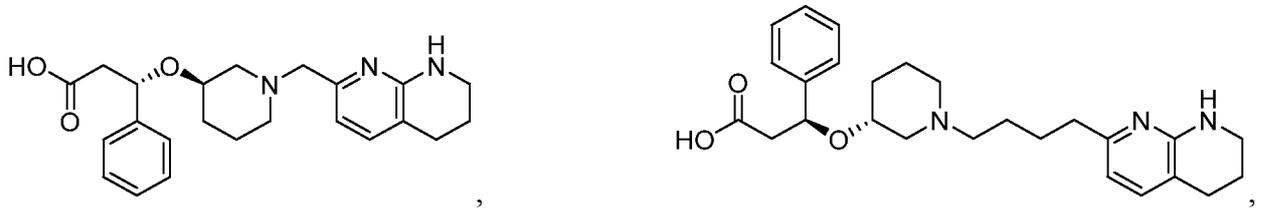
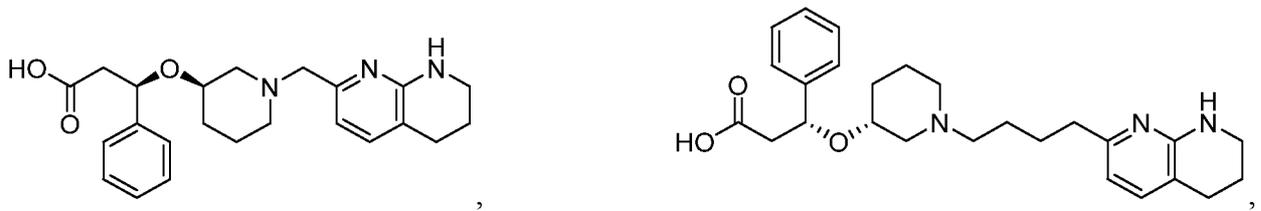
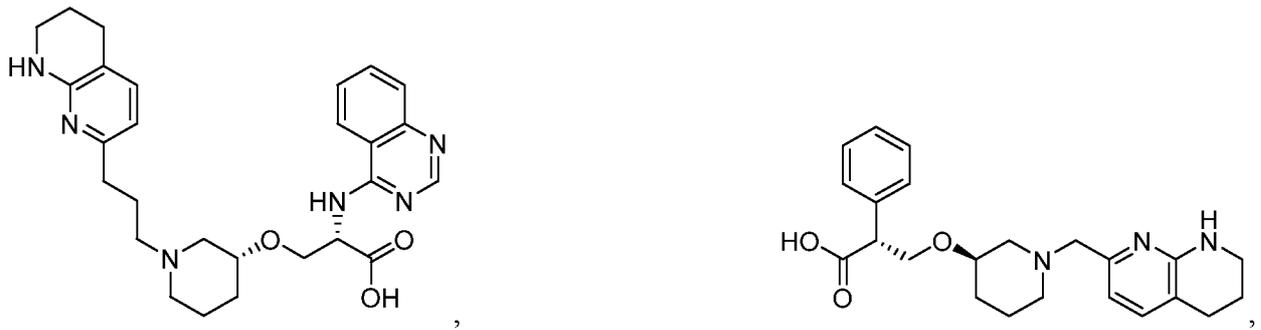
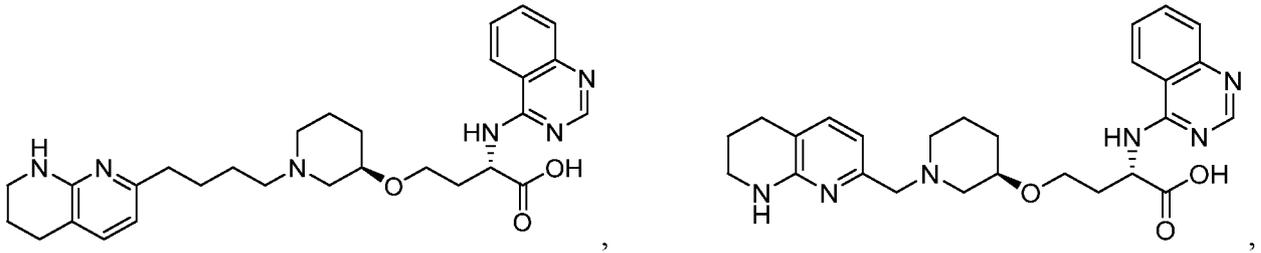
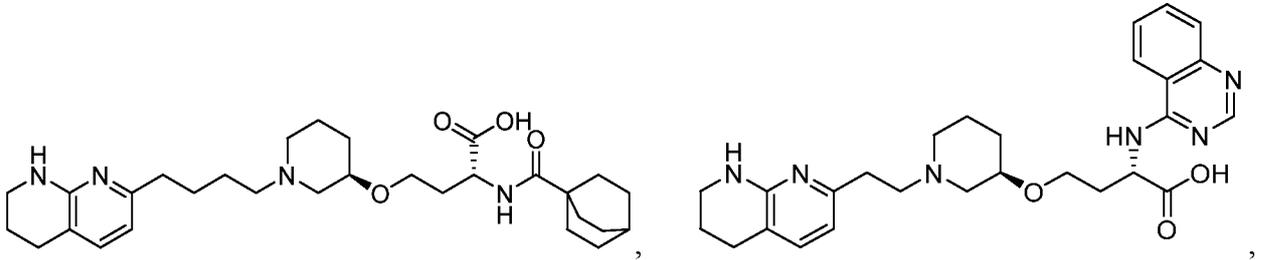
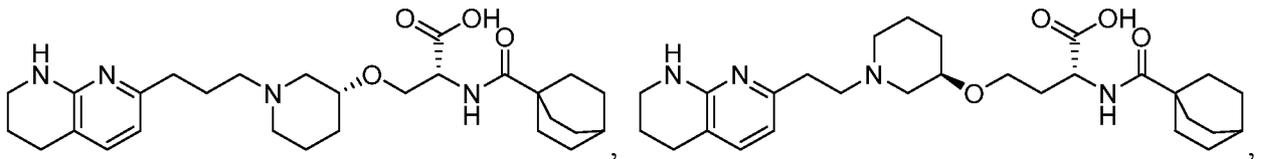


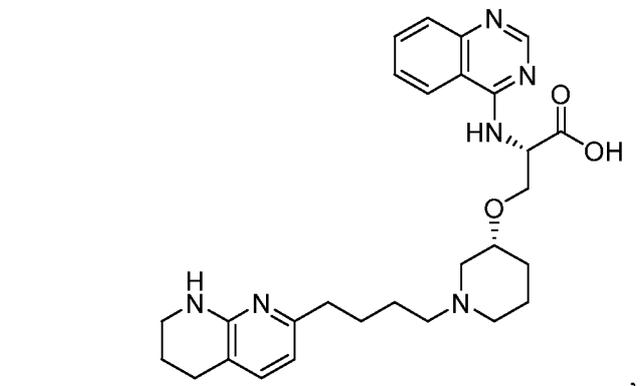
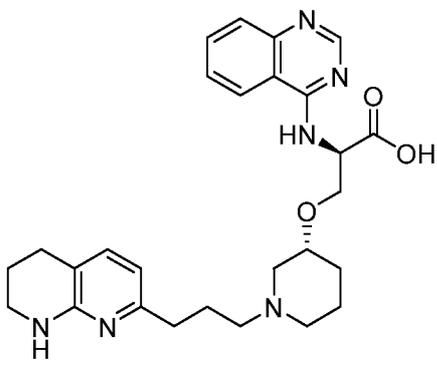
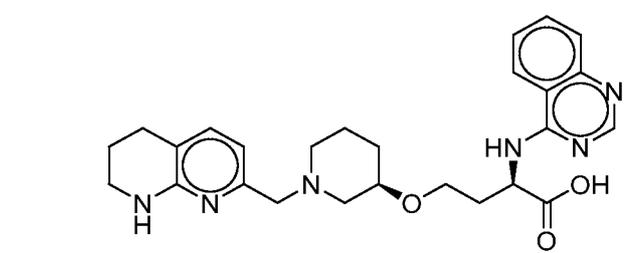
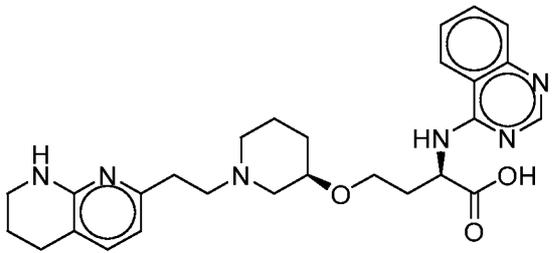
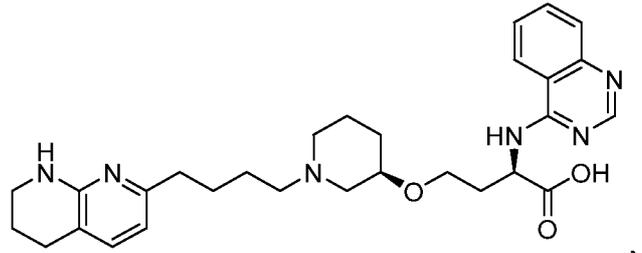
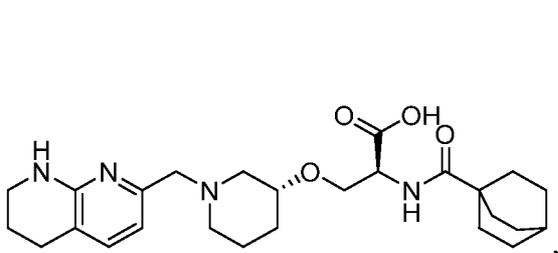
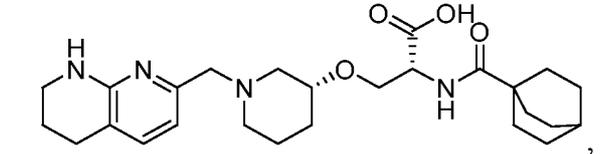
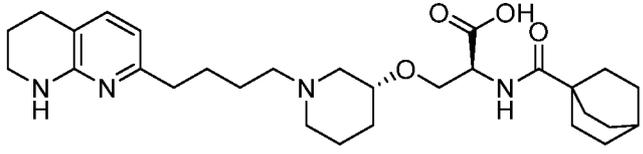
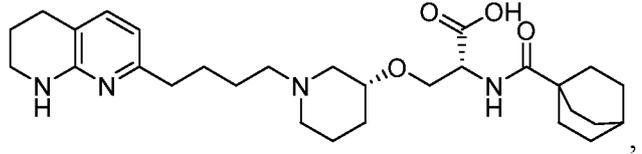
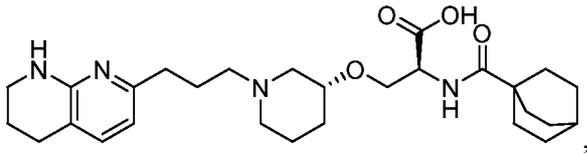
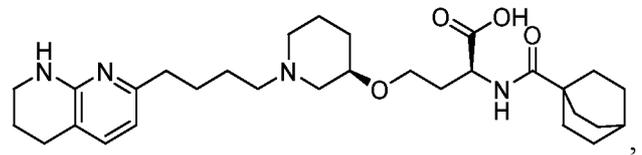
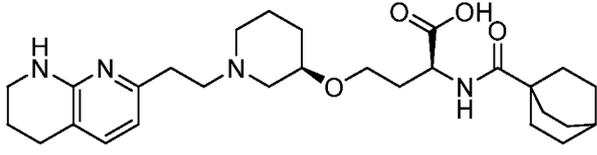
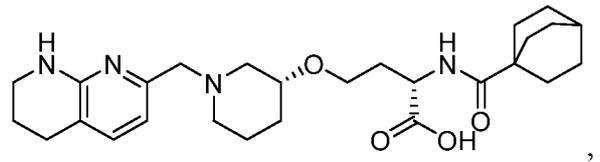
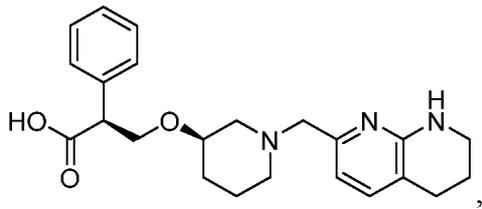


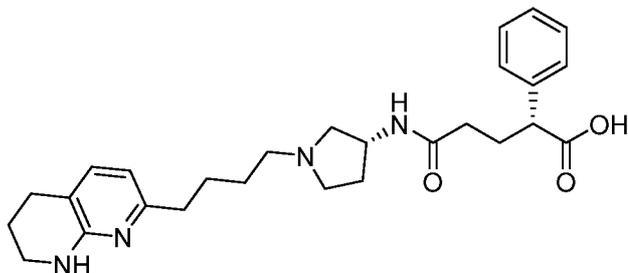
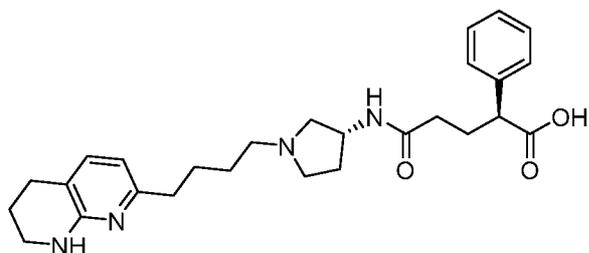
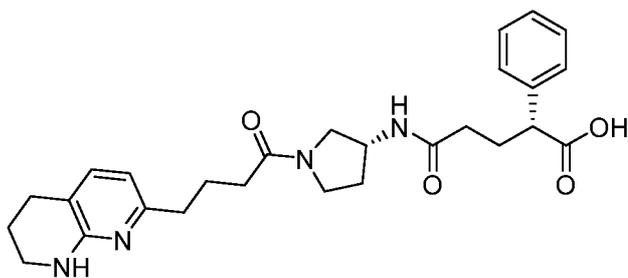
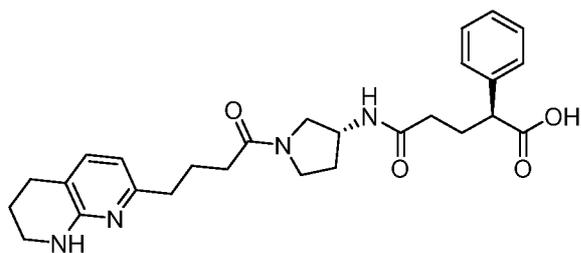
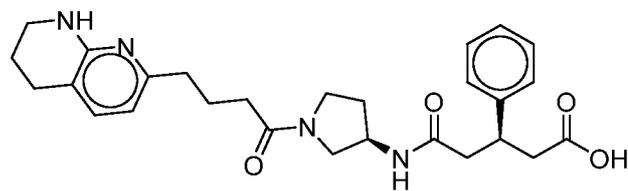
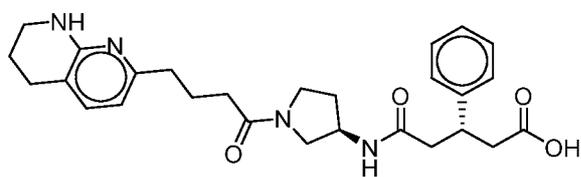
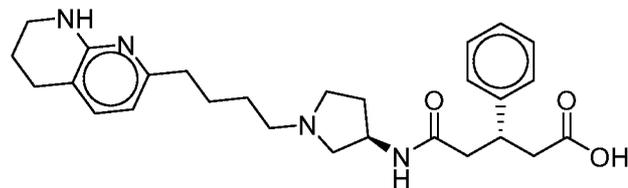
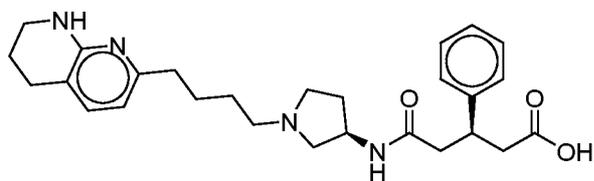
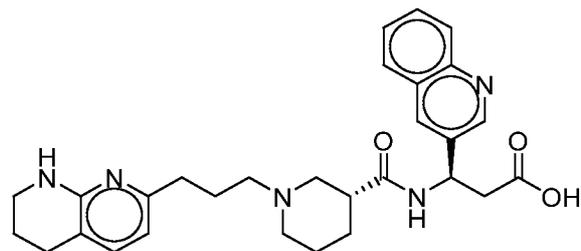
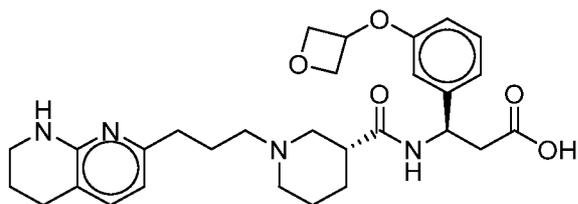
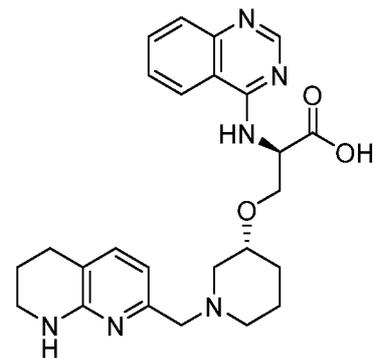
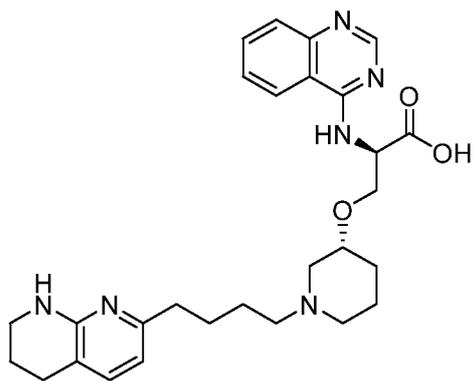


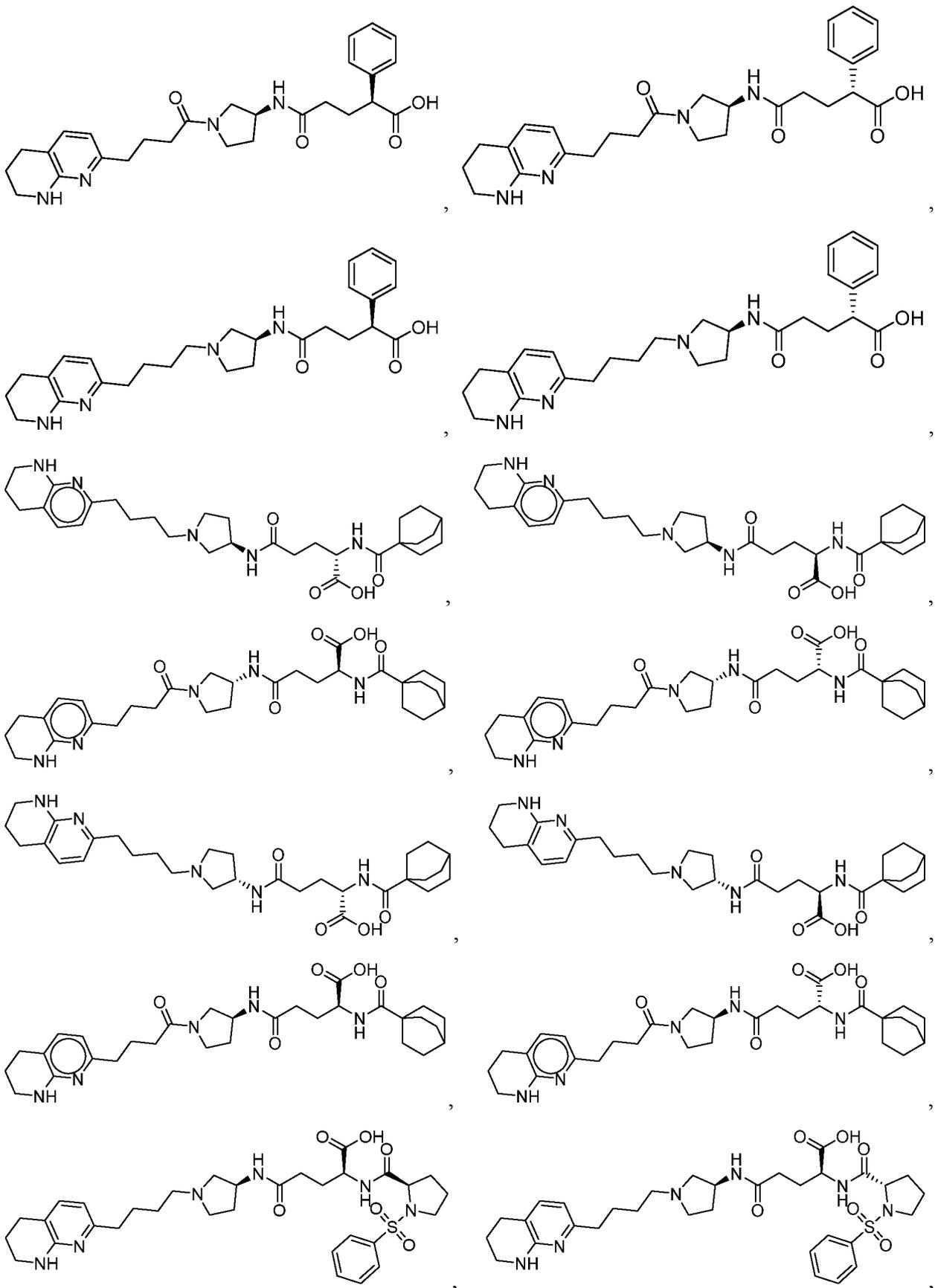


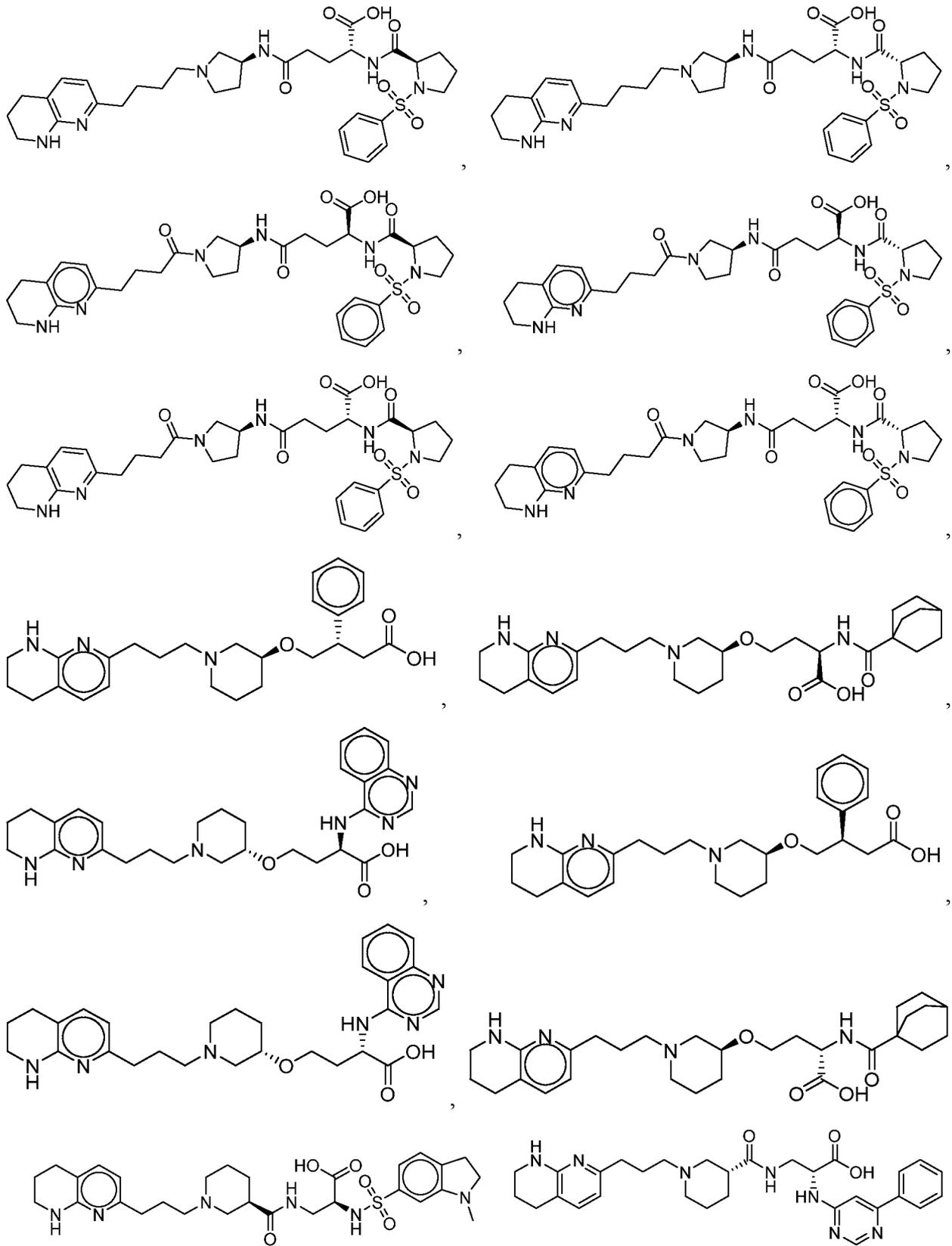


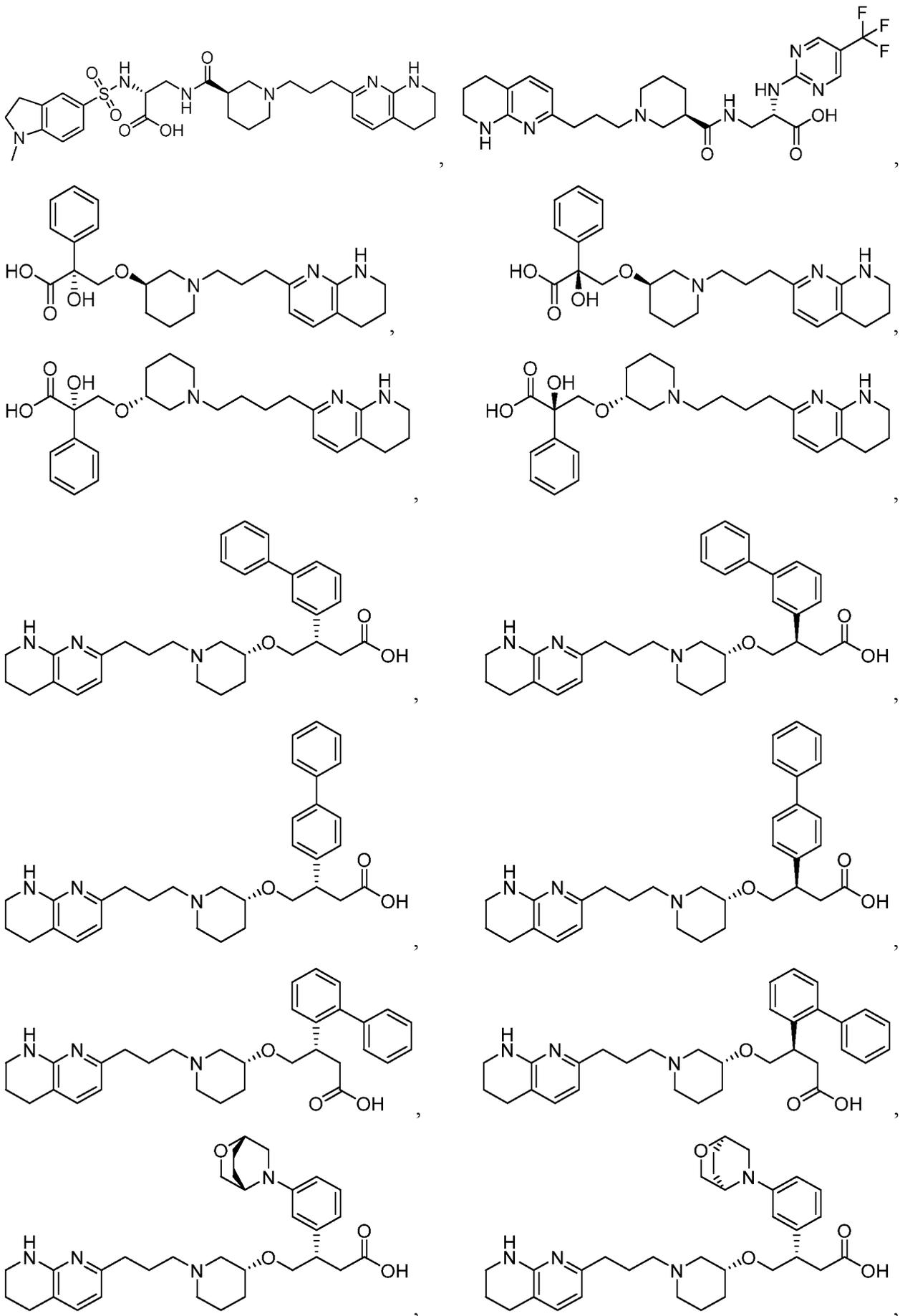


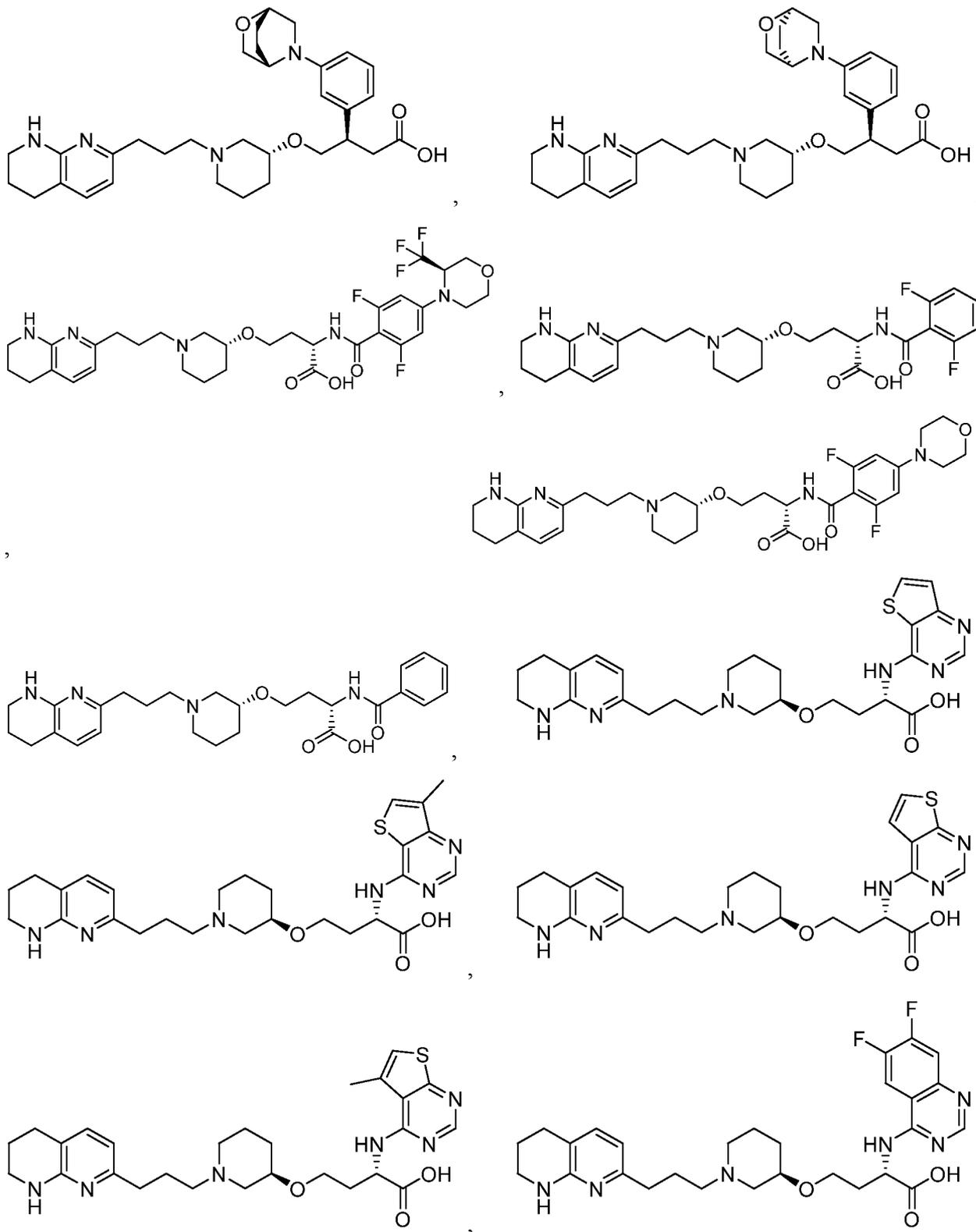


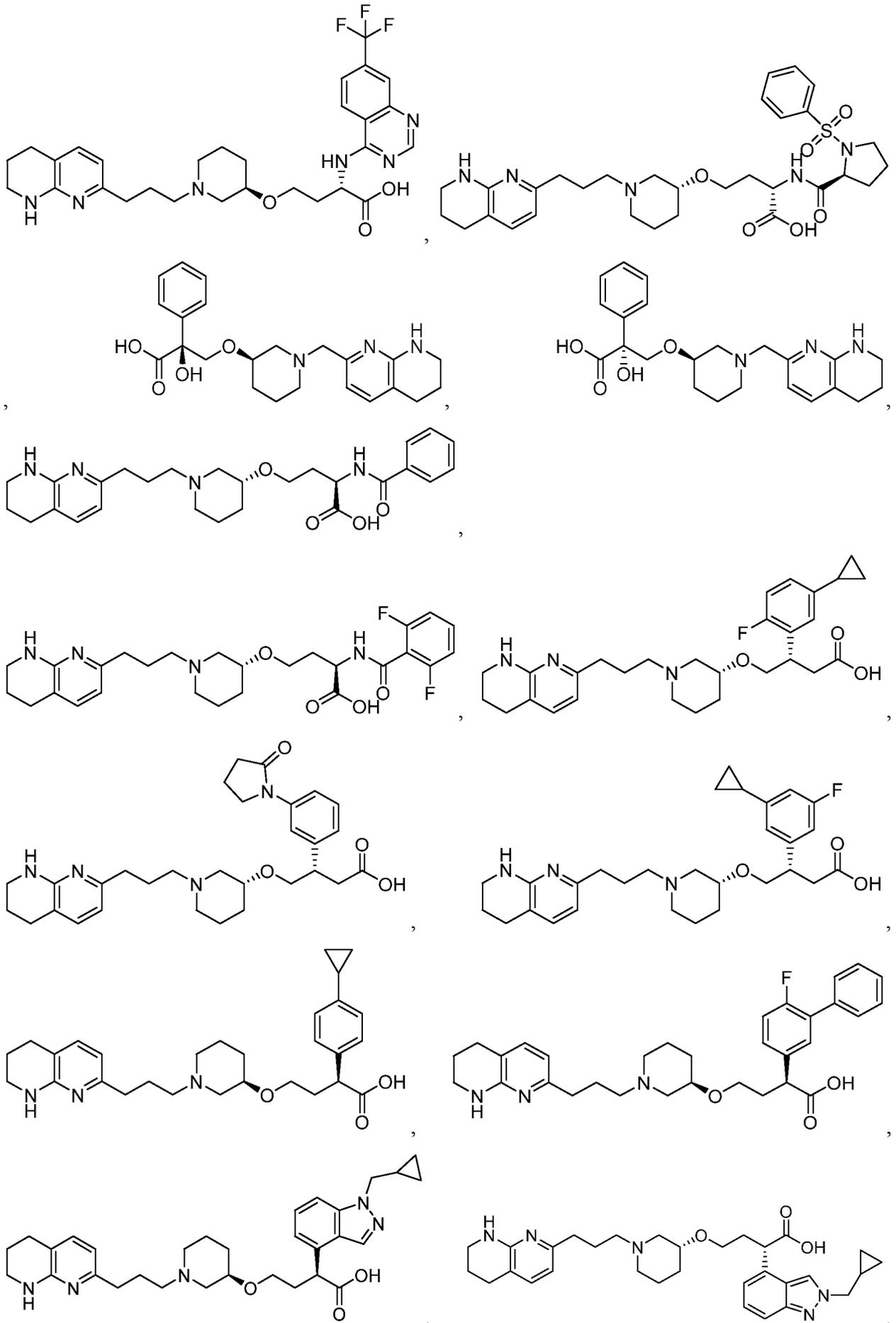


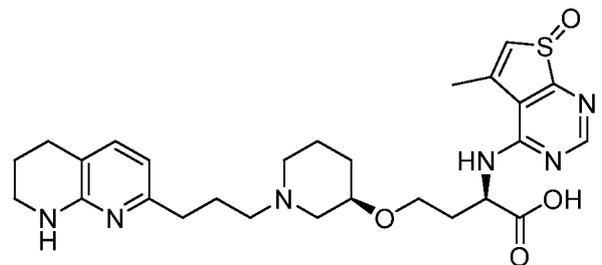
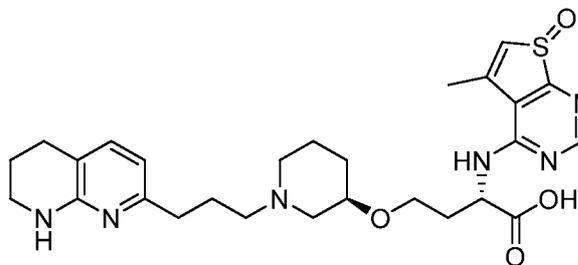
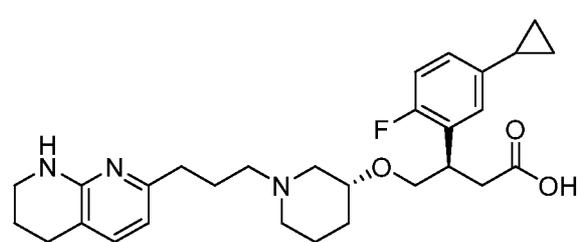
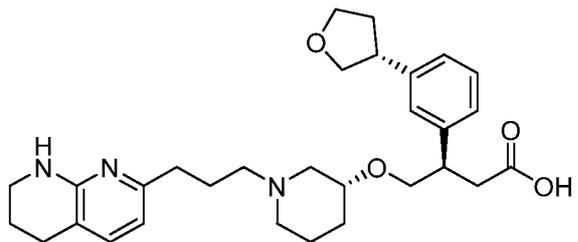
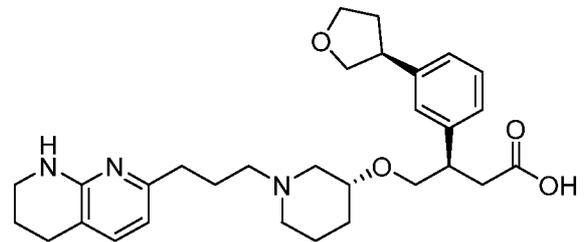
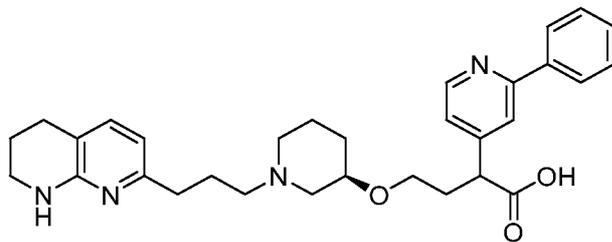
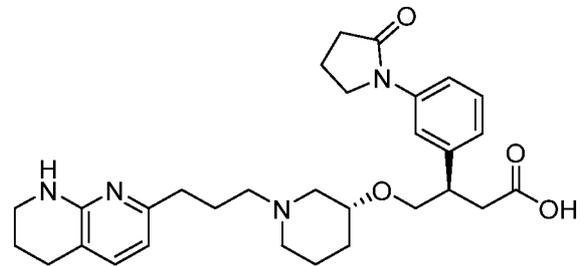
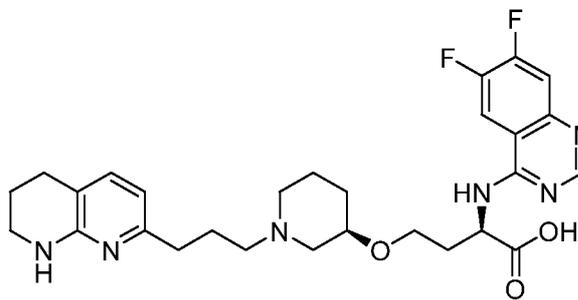
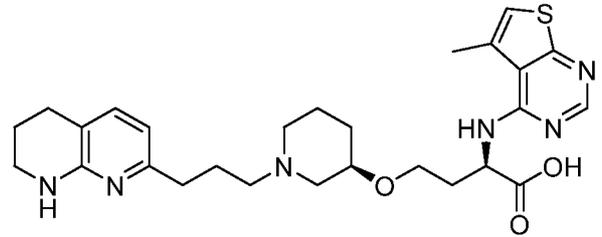
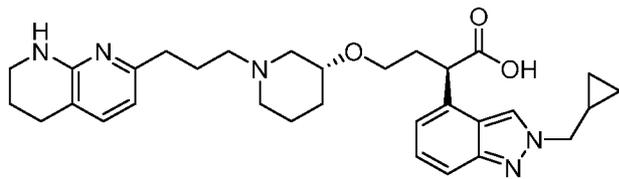
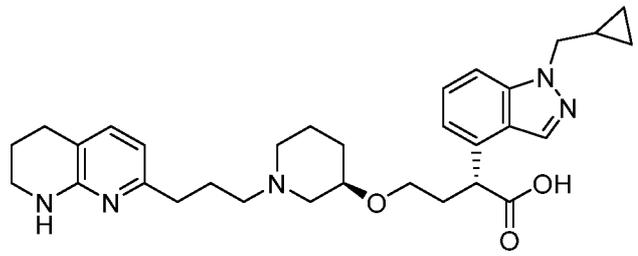
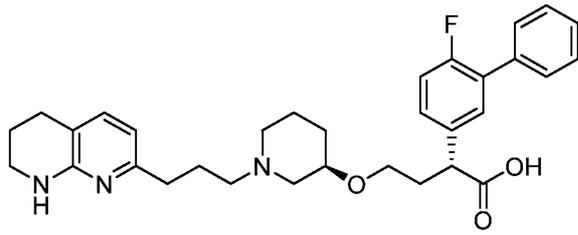


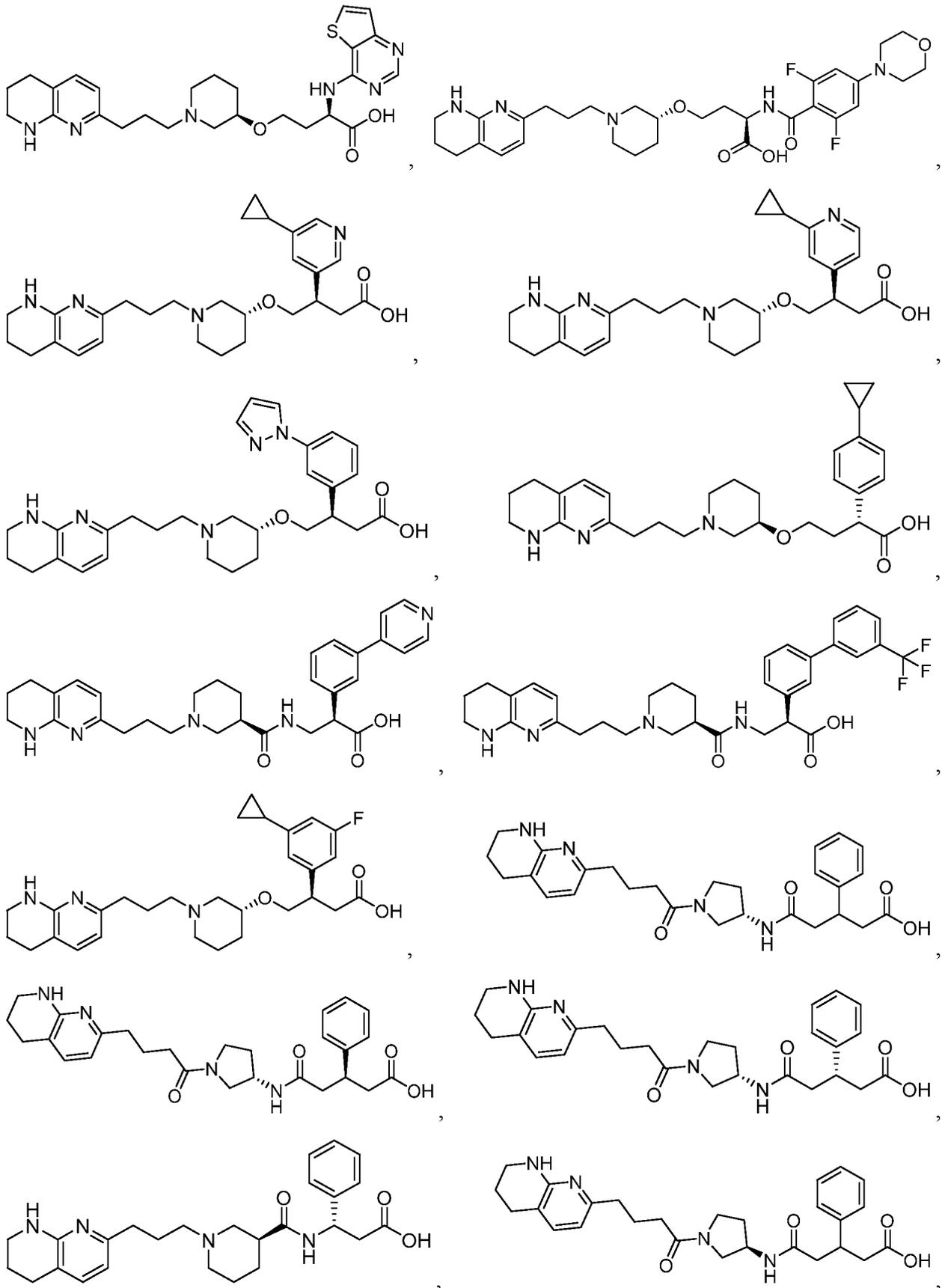


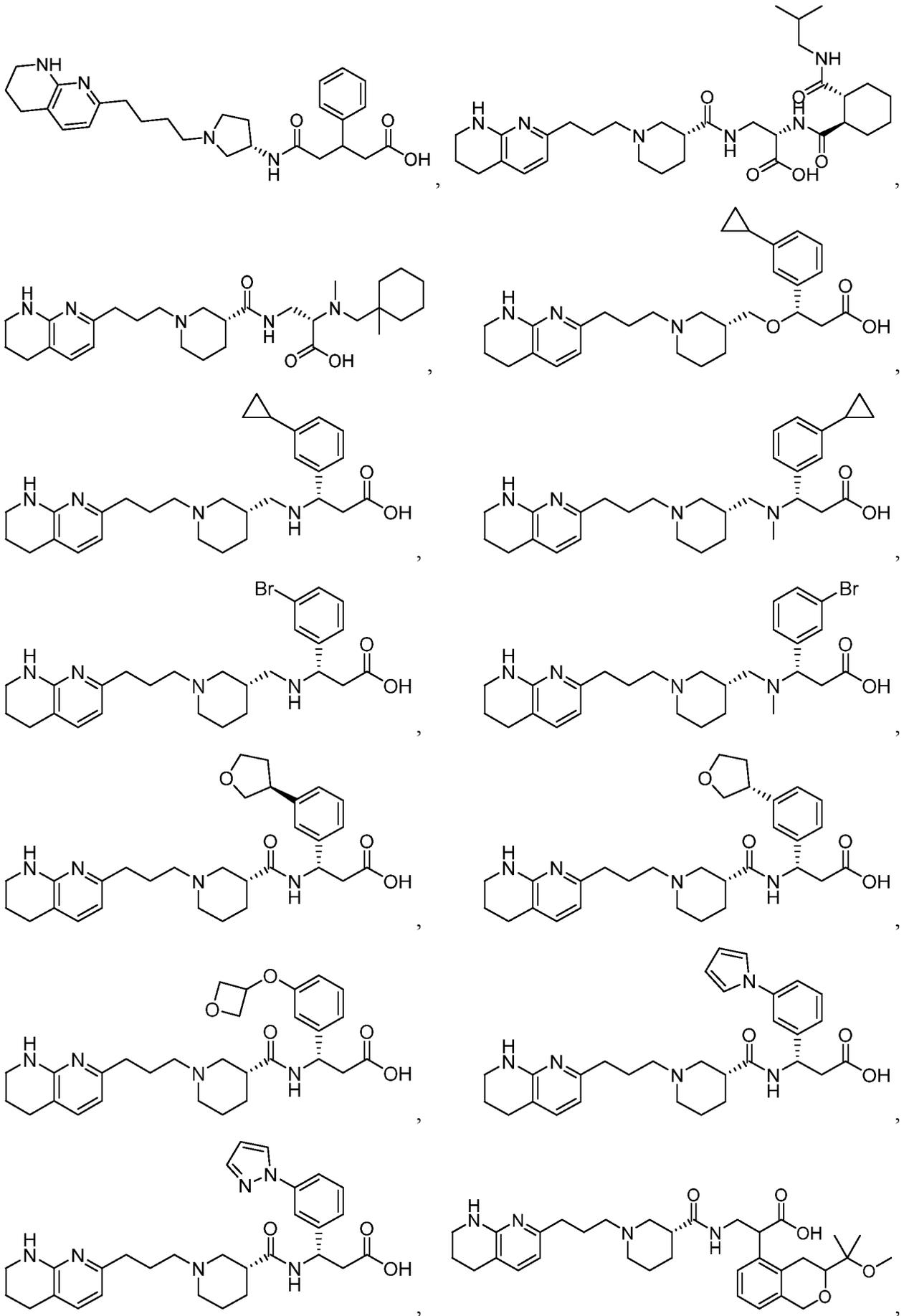


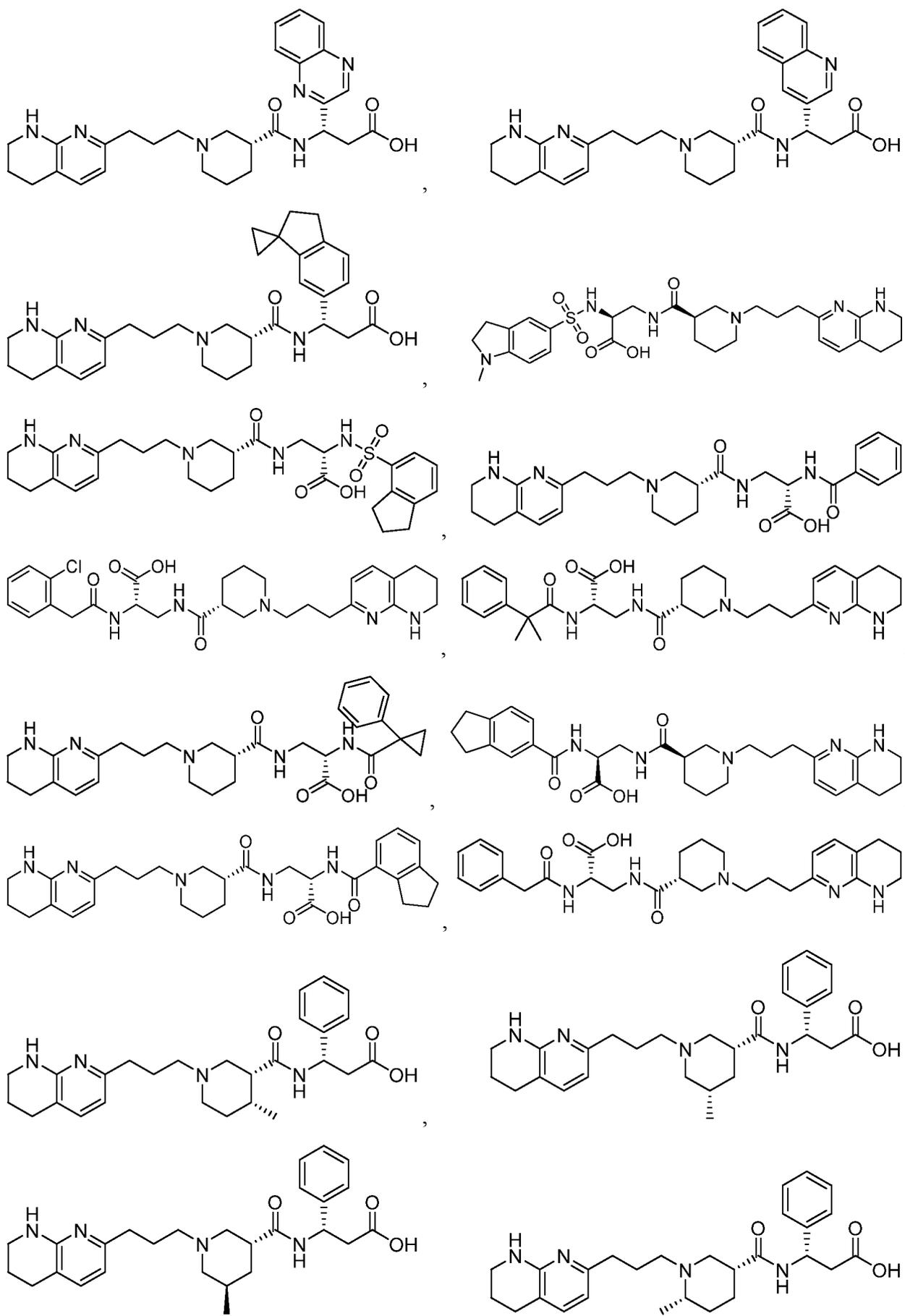


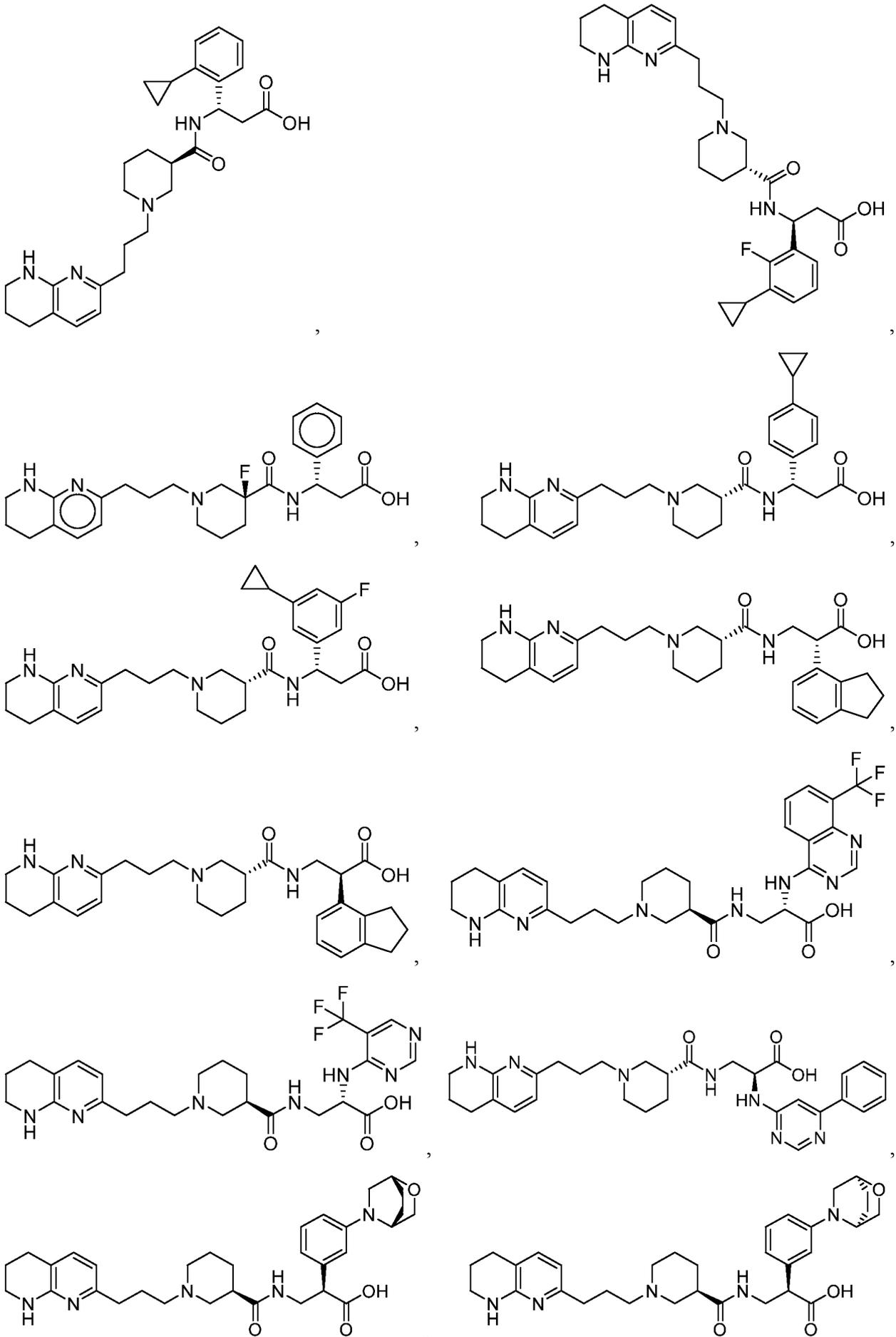


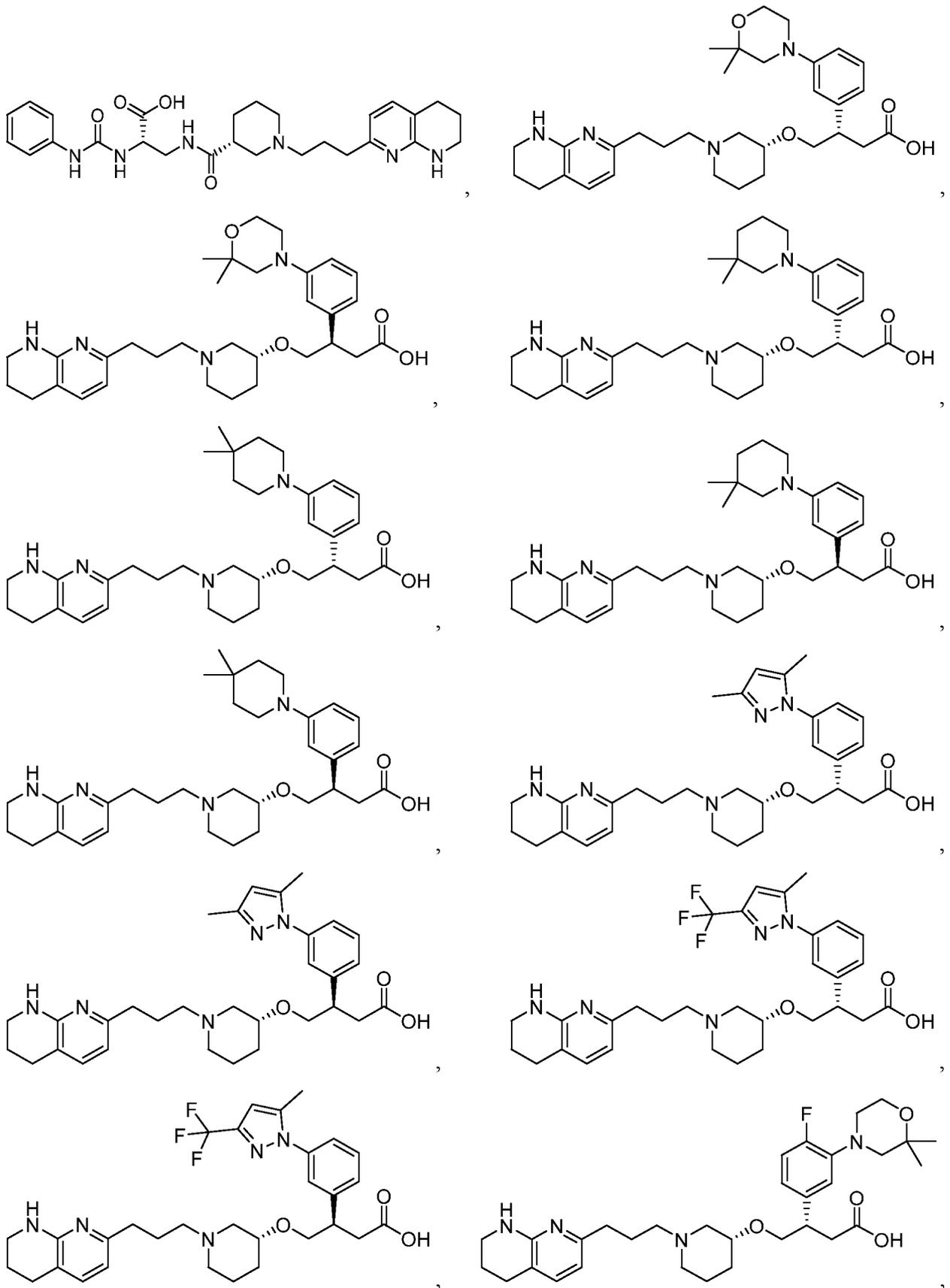


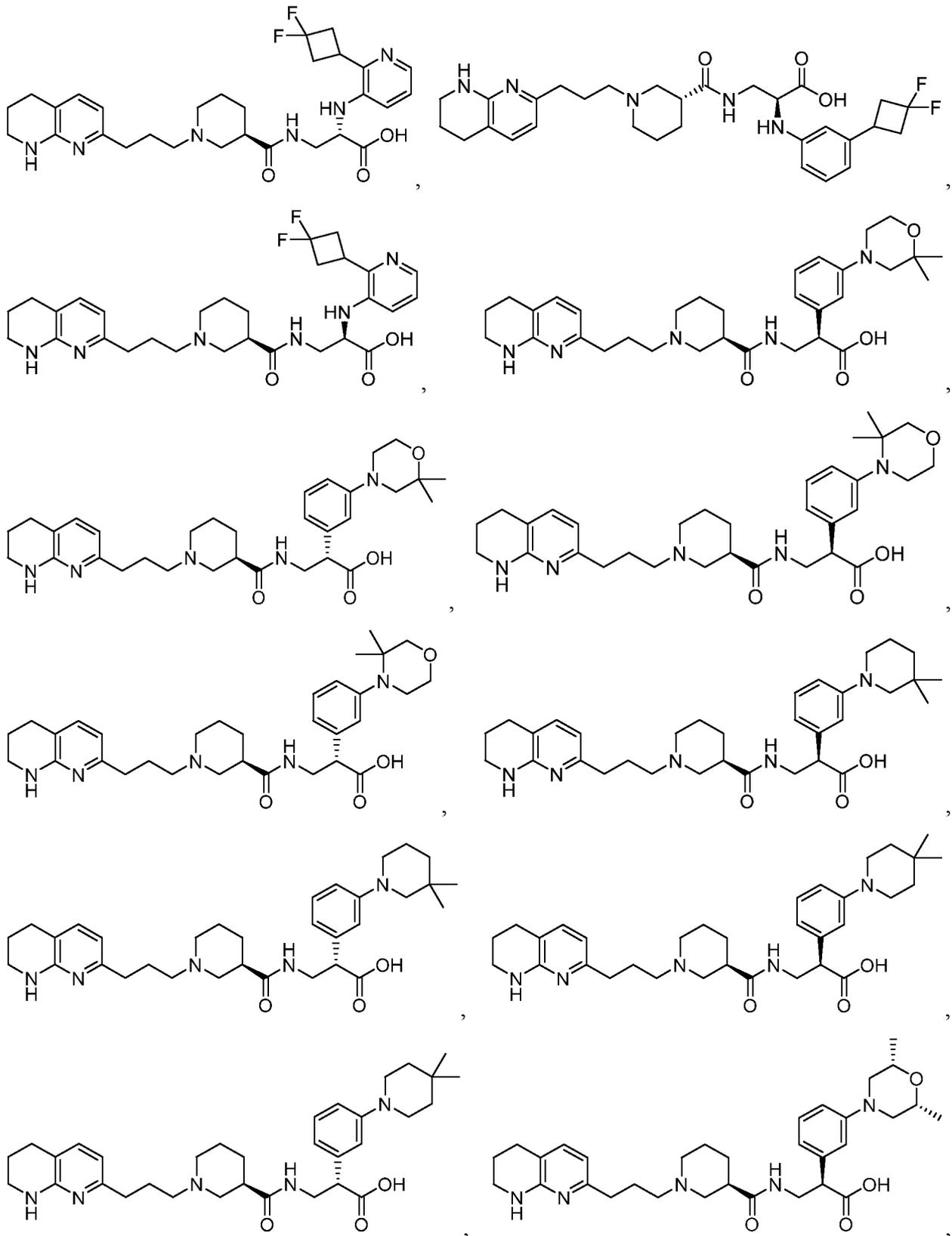


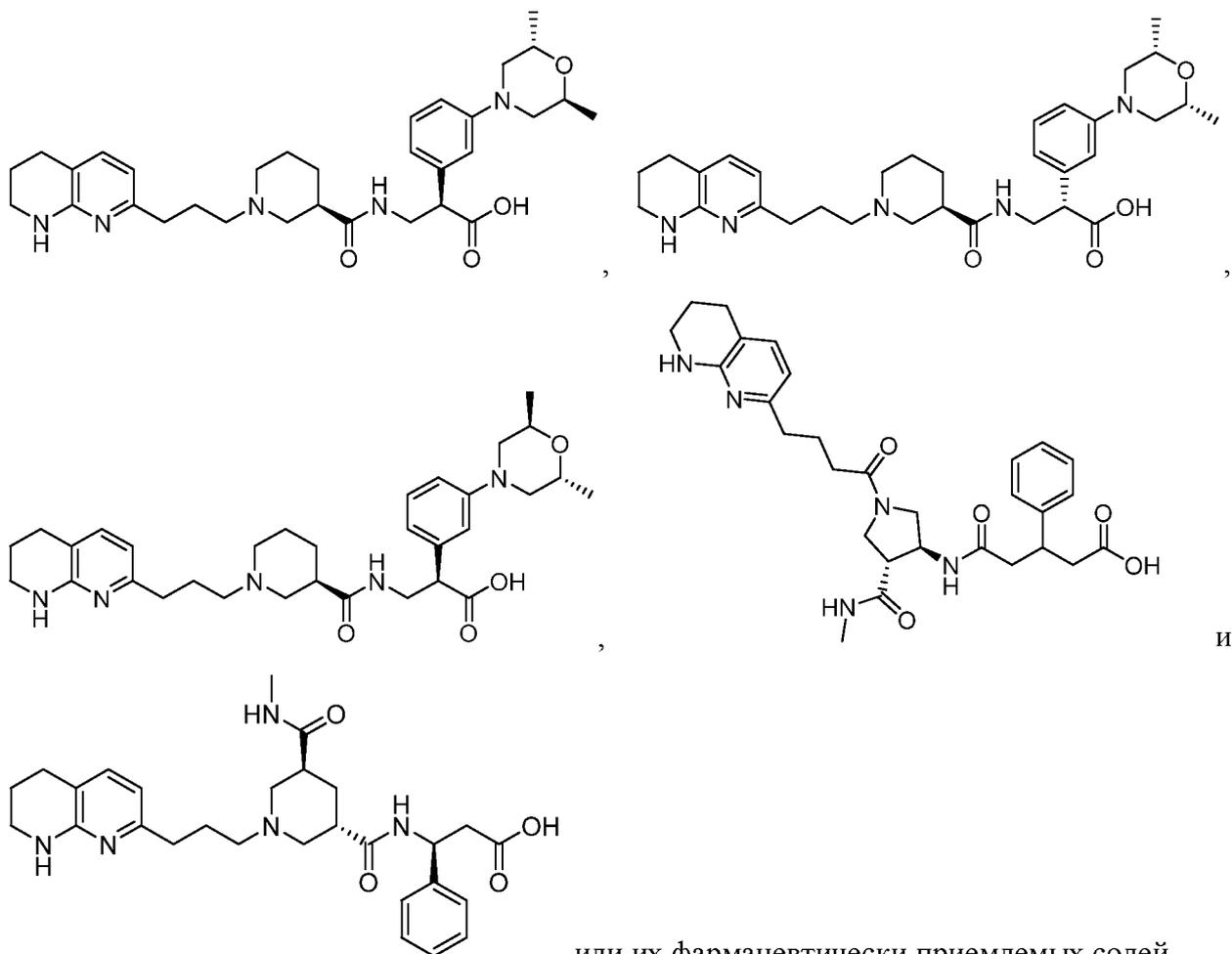












81. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение или соль по любому из пп. 1-80.

82. Способ модуляции интегрин альфа V у субъекта, нуждающегося в такой модуляции, включающий введение субъекту соединения или соли по любому из пп. 1-80 или фармацевтической композиции по п. 81.

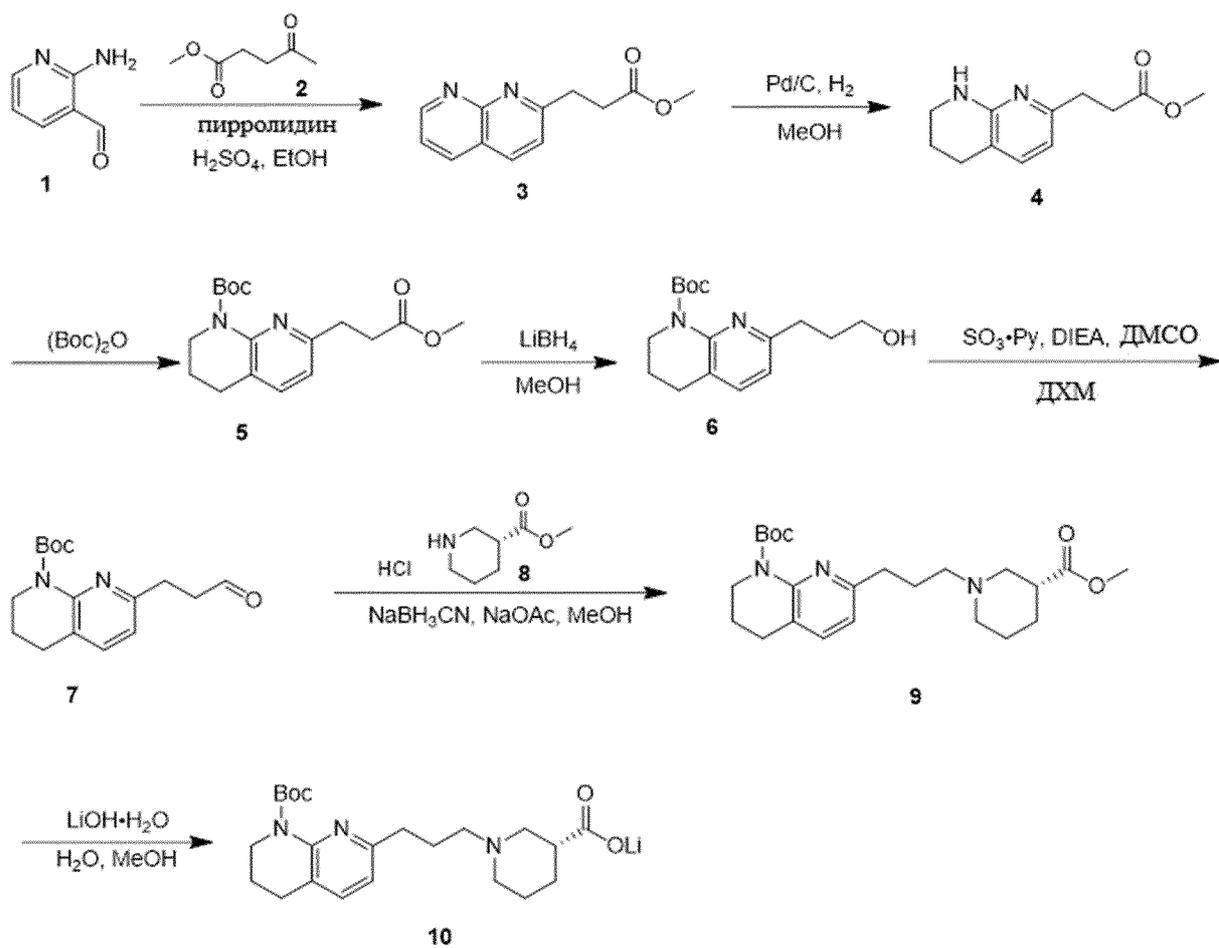
83. Способ по п.82, в котором интегрин альфа V представляет собой интегрин альфа V бета 1.

84. Способ по п.82, в котором интегрин альфа V представляет собой интегрин альфа V бета 6.

85. Способ лечения заболевания или состояния, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, соединения или соли по любому из пп. 1-80 или фармацевтической композиции по п. 81.

86. Способ по п. 85, где заболевание или патологическое состояние выбрано из: идиопатического фиброза легких, интерстициального заболевания легких, ассоциированного с системной красной волчанкой, ревматоидного артрита, диабетической нефропатии, фокально-сегментарного гломерулосклероза, хронического заболевания

почек, неалкогольного стеатогепатита, первичного билиарного холангита, первичного склерозирующего холангита, солидных опухолей, гематологических опухолей, трансплантации органов, синдрома Альпорта, интерстициального заболевания легких, постлучевого фиброза, фиброза, индуцированного блеомицином, фиброза, индуцированного асбестом, фиброза, индуцированного гриппом, фиброза, индуцированного коагуляцией, фиброза, индуцированного повреждением сосудов, аортального стеноза и фиброза миокарда.



Фиг. 1

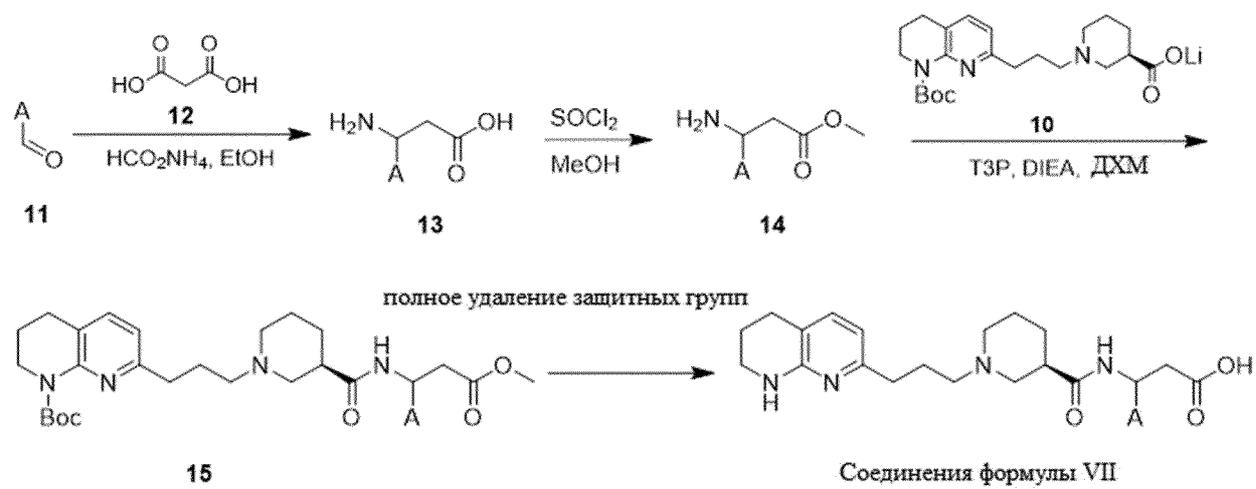
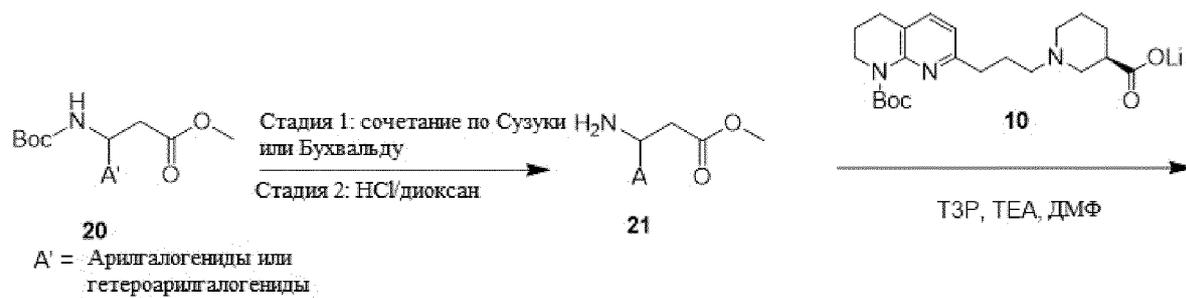


Схема 2

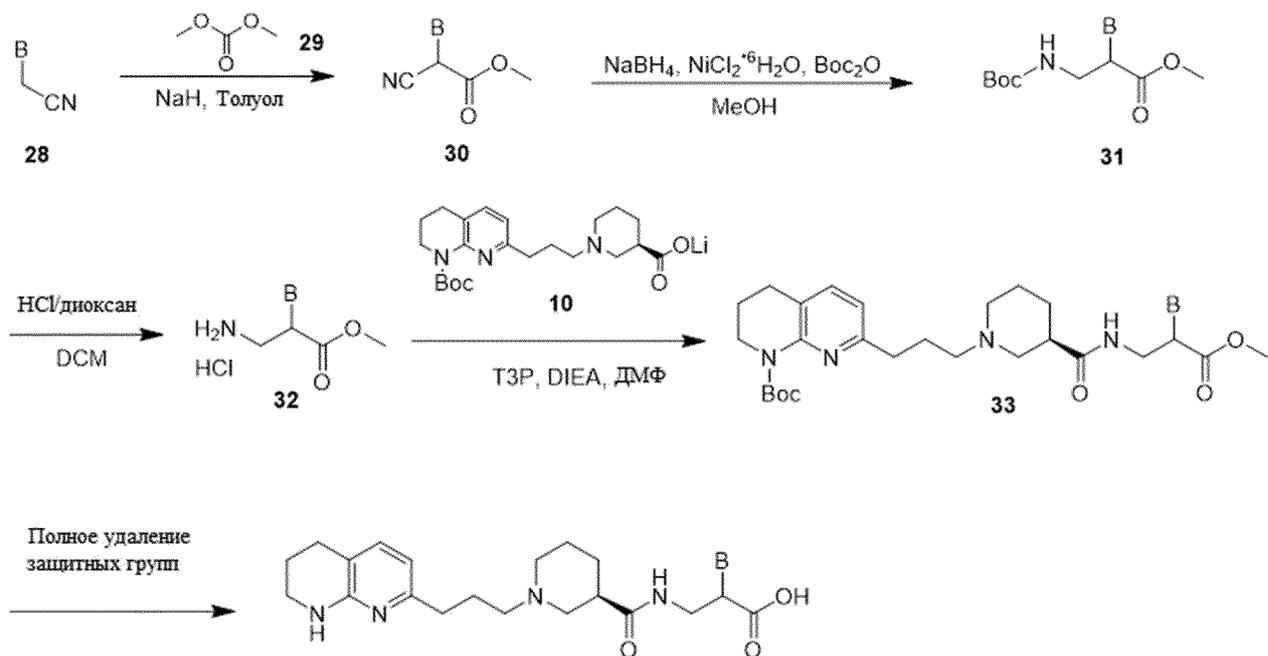
Фиг. 2



Соединения формулы (VII), где А представляет собой замещенный арил или замещенный гетероарил

Схема 4

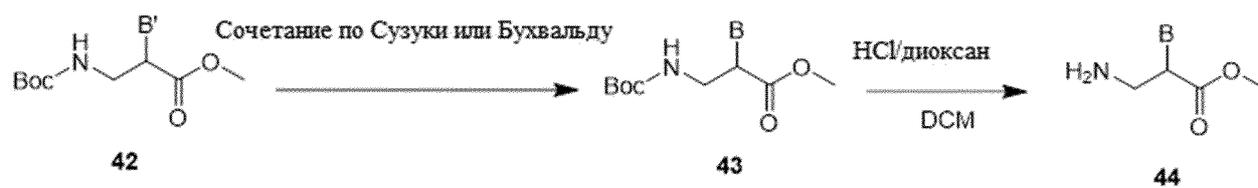
Фиг. 3



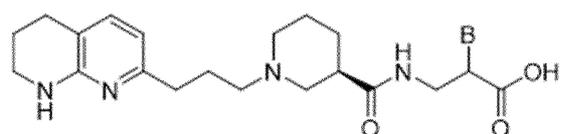
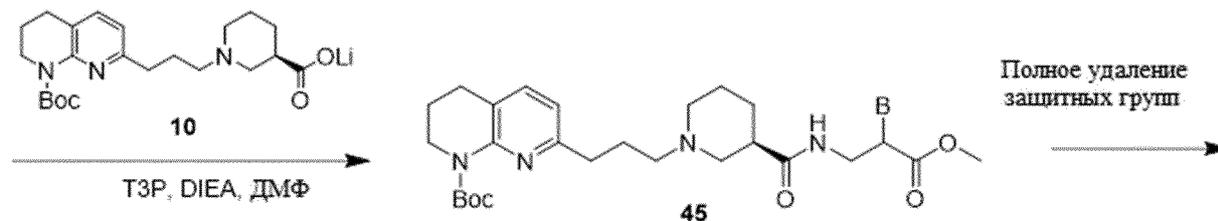
Соединения формулы (VIII), где А представляет собой арил, замещенный арил, гетероарил или замещенный гетероарил

Схема 6

Фиг. 4



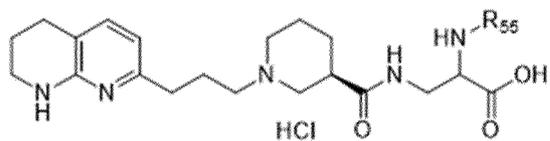
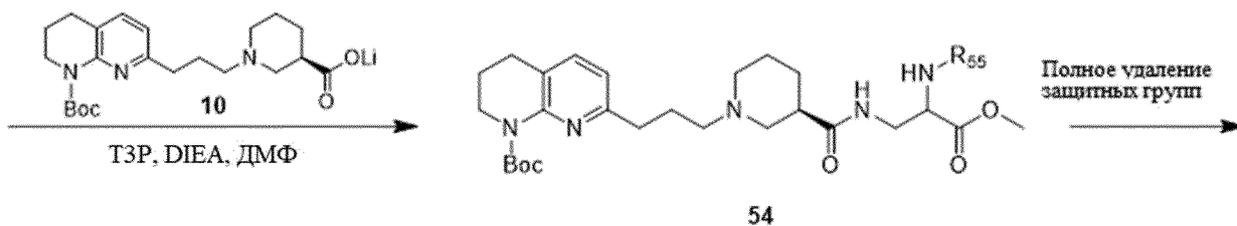
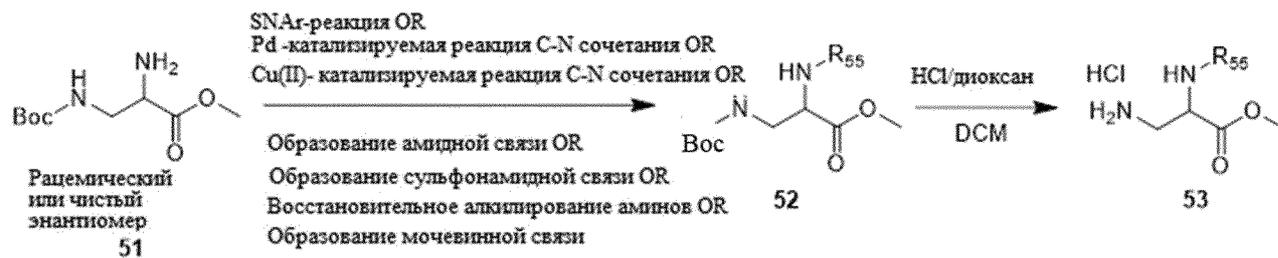
В' представляет собой
галогенид или
гетероарилгалогенид



Соединения формулы (VIII), где В представляет собой арил или замещенный гетероарил

Схема 10

Фиг. 5



Соединения формулы VIII, где В представляет собой -NHR₅₅, и R₅₅ представляет собой арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил, -C(O)R₅₈, -SO₂R₆₂ или -CONHR₆₂

Схема 12

Фиг. 6

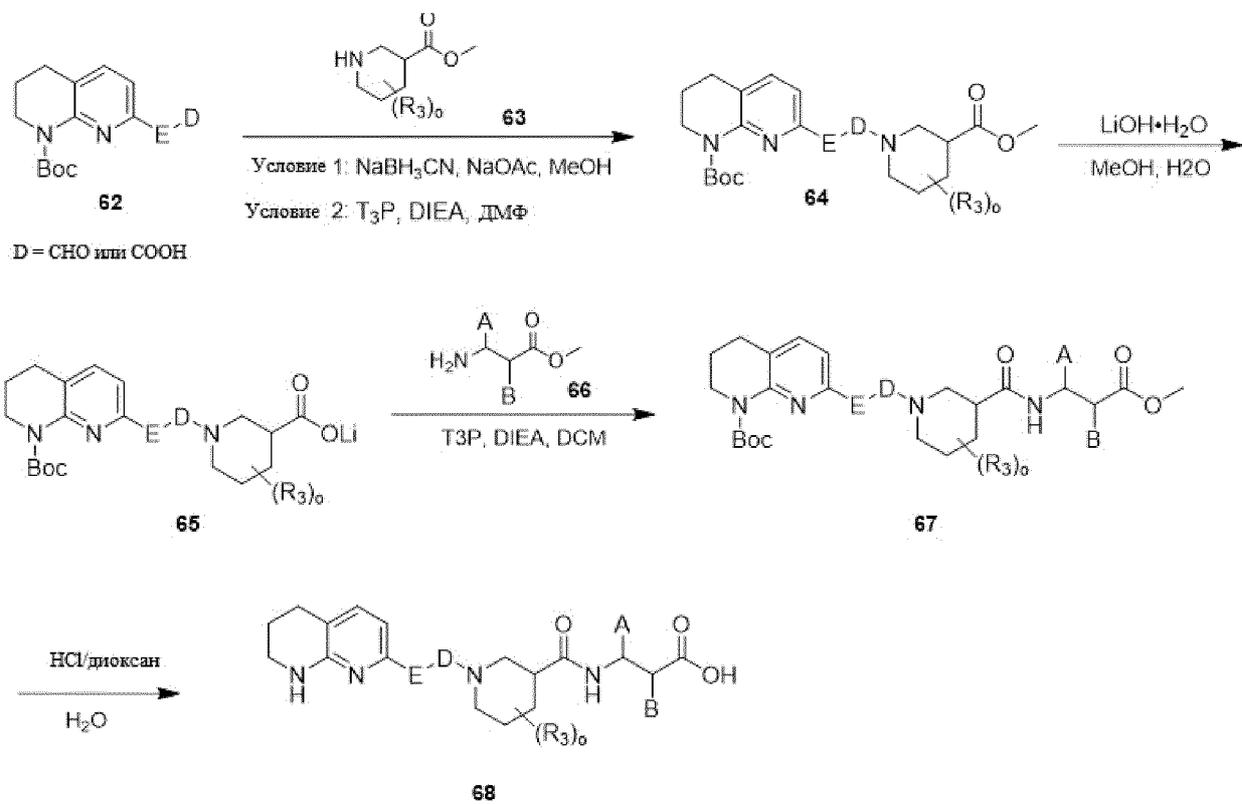


Схема 14

Фиг. 7