(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202392801 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.12.25

(22) Дата подачи заявки
2022.05.02

(51) Int. Cl. ***C07D 417/04*** (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4433 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)

(54) АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЕ ХРОМЕНОНОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ ФОСФОИНОЗИТИД-3-КИНАЗЫ (PI3K) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

(31) **63/183,366; 63/227,652; 63/250,564; 63/253,282; 63/253,412**
(32) **2021.05.03; 2021.07.30; 2021.09.30; 2021.10.07; 2021.10.07**
(33) **US**
(86) **PCT/US2022/027306**
(87) **WO 2022/235575 2022.11.10**

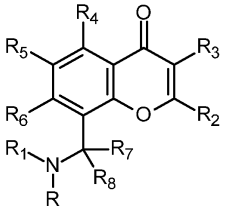
(71) Заявитель:
ПЕТРА ФАРМА КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
Андерсон Эрин Дэниель, Аронов Шон Дуглас, Бойлс Николас А., Чэнь Сяохун, Давади Сурендра, Хикей Юджин Р., Ирвин Томас Комбс, Кесики Эдвард А., Найт Дженнифер Линн, Колаковски Габриэлль Р., Кумар Манодж, Лонг Кейтлин Франсес, Мэйн Кристофер Гленн, Пикадо Алфредо, Потощниг Герит Мариа, Ван Хуа-Юй, Уэлч Майкл Брайан, Виджайа Тиен, Райт Натан Эдвард (US)

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

202392801 A1

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I) в качестве аллостерических хроменоновых ингибиторов фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), используемым в лечении заболеваний или расстройств, связанных с модулированием PI3K, формула (I)



или их фармацевтически приемлемым солям, причем R, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 и R_8 соответствуют определению, представленному в настоящем документе. Изобретение также относится к способам получения и применения соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей.

202392801 A1

АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЕ ХРОМЕНОНОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ ФОСФОИНОЗИТИД-3-КИНАЗЫ (PI3K) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Область техники

[1] Настоящее изобретение относится к аллостерическим хроменоновым ингибиторам фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), используемым для лечения заболеваний или расстройств, связанных с модулированием PI3K. Изобретение относится к соединениям и композициям, которые ингибируют PI3K, к способам (или применению для) лечения заболевания или расстройства, связанного с PI3K (например, синдрома CLOVES (врожденного липоматозного разрастания, сосудистых мальформаций, эпидермальных невусов, сколиоза / скелетного и спинального синдрома), синдрома избыточного роста, связанного с PIK3CA (PROS), рака молочной железы, рака головного мозга, рака предстательной железы, рака эндометрия, рака желудка, лейкоза, лимфомы, саркомы, колоректального рака, рака легкого, рака яичника, рака кожи или рака головы и шеи), и к применению или способам применения ингибиторов PI3K в комбинации с одним или более дополнительными средствами лечения рака.

Предпосылки создания изобретения

[2] Активность клеток можно регулировать внешними сигналами, активирующими или ингибирующими внутриклеточные события. Процесс, в результате которого активирующие или ингибирующие сигналы передаются в клетку и внутри нее для обеспечения внутриклеточной реакции, называется сигнальной трансдукцией. За последние десятилетия были изучены последовательности событий сигнальной трансдукции и было установлено, что они играют центральную роль во множестве биологических ответов. Установлено, что дефекты различных компонентов путей сигнальной трансдукции отвечают за большое количество заболеваний, включая многочисленные формы рака, воспалительные расстройства, метаболические расстройства, сосудистые и нейрональные заболевания (Gaestel et al. *Current Medicinal Chemistry* (2007) 14:2214–2234).

[3] Киназы представляют класс важных сигнальных молекул. Киназы могут по существу быть разделены на протеинкиназы, липидкиназы и определенные киназы, проявляющие двойную специфичность. Протеинкиназы представляют собой ферменты, которые фосфорилируют другие белки и/или самих себя (т. е. аутофосфорилирование). Протеинкиназы могут быть по существу разделены на три основные группы по использованию ими субстрата: тирозинкиназы, которые преимущественно фосфорилируют субстраты на остатках тирозина (напр., erb2, рецептор PDGF, рецептор EGF, рецептор VEGF, src, abl), серин/треонинкиназы, которые преимущественно фосфорилируют субстраты на остатках серина и/или треонина (напр., mTorC1, mTorC2, ATM, ATR, DNA-PK, Akt), и киназы двойной специфичности, которые фосфорилируют субстраты на остатках тирозина, серина и/или треонина.

[4] Липидкиназы представляют собой ферменты, которые катализируют фосфорилирование липидов в клетках. Указанные ферменты, а также образующиеся фосфорилированные липиды и образованные из липидов биологически активные органические молекулы играют роль во многих разных физиологических

процессах, включая клеточную пролиферацию, миграцию, адгезию и дифференцировку. Отдельная группа липидкиназ включает мембранные липидкиназы, т. е. киназы, которые катализируют фосфорилирование липидов, содержащихся в клеточных мембранах или связанных с ними. Примеры таких ферментов включают фосфоинозитидкиназы (такие как PI3-киназы, PI4-киназы), диацилглицеринкиназы и сфингозинкиназы.

[5] Сигнальный путь фосфоинозитид-3-киназ (PI3K) является одной из наиболее высоко мутирующих систем при раковых заболеваниях человека. Передача сигналов PI3K участвует во многих других болезненных состояниях, включая аллергический контактный дерматит, ревматоидный артрит, остеоартрит, воспалительные заболевания кишечника, хроническая обструктивная болезнь легких, псориаз, рассеянный склероз, астму, расстройства, связанные с диабетическими осложнениями, и воспалительные осложнения сердечно-сосудистой системы, такие как острый коронарный синдром.

[6] PI3K являются членами уникального и консервативного семейства внутриклеточных липидкиназ, которые фосфорилируют группу 3'-OH на фосфатидилинозитах или фосфоинозитидах. Семейство PI3K содержит 15 киназ с различной субстратной специфичностью, паттернами экспрессии и способами регуляции (Katso et al., Annu Rev Cell Dev Biol. 2001;17:615–75). PI3K класса I (p110α, p110β, p110δ и p110γ), как правило, активируются тирозинкиназами или рецепторами, связанными с G-белком, для выработки PIP3, который задействует последующие эффекторы, такие как эффекторы на пути Akt/PDK1, mTOR, киназы семейства Tec и ГТФазы семейства Rho. Киназы PI3K класса II и III играют ключевую роль во внутриклеточном трафике посредством синтеза PI(3)P и $PI(3,4)P_2$.

[7] Например, было показано участие изоформ PI3K во многих видах рака и расстройств у человека. Мутации в гене, кодирующем изоформы PI3K, или мутации, которые приводят к активации изоформы PI3K, предположительно встречаются во многих видах рака человека. Мутации в гене, кодирующем изоформу PI3K, являются точечными мутациями, объединенными в кластеры в нескольких «горячих точках» в спиральных и киназных доменах. Вследствие высокой частоты мутаций PI3K направленное воздействие на данный путь может обеспечивать ценные терапевтические возможности.

[8] Считается, что генетические изменения в генах передачи сигналов PI3K вовлечены в ряд видов рака, таких как рак эндометрия, рак молочной железы, плоскоклеточный рак пищевода, плоскоклеточная карцинома шейки матки, аденокарцинома шейки матки, колоректальная аденокарцинома, уротелиальная карцинома мочевого пузыря, глиобластома, рак яичника, немелкоклеточный рак легкого, рак пищевода и желудка, опухоль оболочки нерва, плоскоклеточная карцинома головы и шеи, меланома, аденокарцинома пищевода и желудка, саркома мягких тканей, рак предстательной железы, фиброламеллярная карцинома, гепатоцеллюлярная карцинома, диффузная глиома, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, холангиокарцинома, В-клеточная лимфома, мезотелиома, адренокортикальная карцинома, несветлоклеточная карцинома почек, светлоклеточная карцинома почек, герминогенная карцинома, опухоль вилочковой железы, феохромоцитома, разнородная нейроэпителиальная опухоль, рак щитовидной железы, лейкоз и инкапсулированная глиома (Goncalves MD, Hopkins BD, Cantley LC. Phosphatidylinositol 3-Kinase, Growth Disorders, and Cancer. N Engl J Med. 2018 Nov 22;379(21):2052-2062).

[9] Например, альфа (α) изоформа PI3K вовлечена во многие виды рака человека. Показано, что для ангиогенеза селективно необходима α-изоформа PI3K для регулирования миграции эндотелиальных клеток. (Graupera et al, Nature 2008; 453; 662-6). Мутации в гене, кодирующем PI3Kα, или мутации, которые приводят к активации PI3Kα, предположительно встречаются во многих видах рака человека, таких как рак легкого, желудка, эндометрия, яичника, мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки, головного мозга, предстательной железы и кожи. Мутации в гене, кодирующем PI3Kα, являются точечными мутациями, объединенными в кластеры в нескольких «горячих точках» в спиральных и киназных доменах, таких как E542K, E545K и H1047R. Показано, что многие из указанных мутаций являются онкогенными мутациями с приобретением функции. Вследствие высокой частоты мутаций PI3Kα направленное воздействие на данный путь может обеспечивать ценные терапевтические возможности. В то время как другие изоформы PI3K, такие как PI3Kδ или PI3Kγ, экспрессируются, главным образом, в гематопоэтических клетках, PI3Kα вместе с PI3Kβ экспрессируется конститутивно.

[10] Мутированный PI3Kα был соотнесен с метастазами в головном мозге при HR+/HER2- метастатическом раке молочной железы. Разработка ингибиторов проникновения в головной мозг PI3Kα может обеспечить улучшенное терапевтическое преимущество по сравнению с существующими ингибиторами PI3Kα. (Fitzgerald et al., Association between PIK3CA mutation status and development of brain metastases in HR+/HER2- metastatic breast cancer. Ann Oncol 30:v110, 2019 (suppl 5)).

[11] Вследствие центральной роли PI3Kα в регулировании гомеостаза глюкозы в организме, ингибирование PI3K у пациентов часто приводит к гипергликемии и/или гиперинсулинемии (Busaidy NL, et al, Management of metabolic effects associated with anticancer agents targeting the PI3K-Akt-mTOR pathway. J Clin Oncol 2012;30:2919–28). Высокие уровни инсулина в кровотоке могут быть потенциально митогенными и/или анти-апоптозными для раковых клеток и, следовательно, нивелируют антипролиферативные эффекты ингибиторов PI3K (Blouin M-J, et al, Abstract 4615:the hyperinsulinemia caused by PI3K inhibitors attenuates their antineoplastic efficacy, but can be minimized by co-administration of metformin. Cancer Res 2013;73:4615).

[12] В случае рака с мутированной PI3Kα одним из способов преодоления проблемы компенсационной выработки инсулина и/или глюкозы при системном ингибировании PI3Kα может стать разработка ингибиторов с улучшенной селективностью в отношении мутантной PI3Kα по сравнению с PI3Kα дикого типа. Это обеспечит расширение окна для введения доз лекарственного средства для селективного ингибирования патологической передачи сигналов мутантной PI3Kα в раковых клетках, не оказывая влияния на PI3Kα дикого типа в тканях хозяина, которые регулируют системный метаболизм (Okkenhaug K, Graupera M, Vanhaesebroeck B. Targeting PI3K in Cancer: Impact on Tumor Cells, Their Protective Stroma, Angiogenesis, and Immunotherapy. Cancer Discov. октябрь, 2016; 6(10):1090–1105), ограничивая токсичность и обеспечивая возможность введения более высоких доз и более полного ингибирования мишени лекарственного средства (Ariella B. Hanker, et al, Challenges for the clinical development of PI3K inhibitors: Strategies to improve their impact in solid tumors. Cancer Discov. 2019 Apr; 9(4): 482–491).

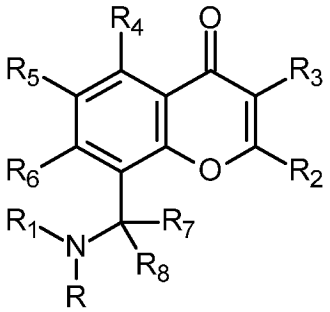
[13] Современные ингибиторы PI3Kα обладают почти одинаковой эффективностью в отношении PI3Kα дикого типа и ее мутантов. Селективные ингибиторы мутантов труднодостижимы из-за отдаленного

расположения мутаций PI3Kα от активного участка. Таким образом, ингибиторы, направленно воздействующие на второй, периферический связывающий карман вблизи известной мутации (например, H1047R), могут обеспечивать путь селективного ингибирования PI3Kα. Следовательно, направленное воздействие на мутированный периферический связывающий карман PI3Kα обеспечивает ценную терапевтическую мишень для разработки лекарственного средства.

[14] Таким образом, киназы, например, липидкиназы, такие как PI3K, являются главными мишенями для разработки лекарственных средств. В настоящем изобретении обеспечен новый класс ингибиторов киназ.

Описание сущности изобретения

[15] В одном аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I):

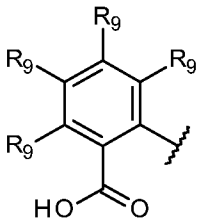
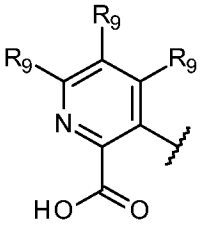
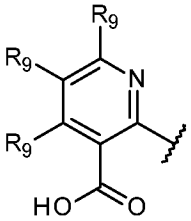
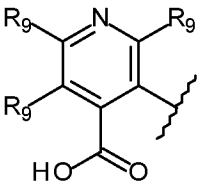
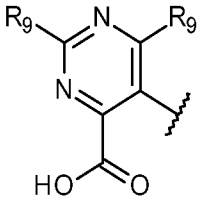


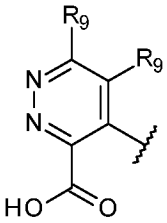
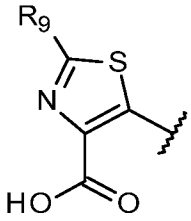
(I),

или ее фармацевтически приемлемым солям, где:

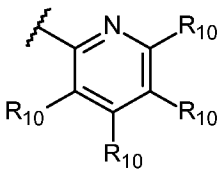
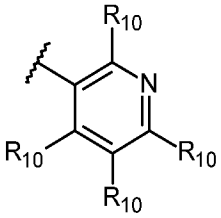
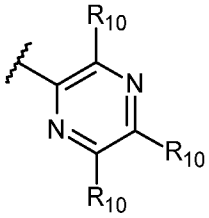
R представляет собой –H или C_1–C_3 алкил;

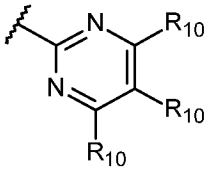
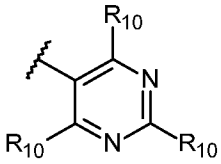
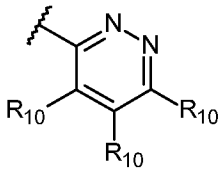
R_1 представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
; 
;


; или 
;

R_2 представляет собой группу формулы:


; 
; 
;


; 
; или 
; или

R_2 представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, тетразола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–C(O)OC_1$–C_3 алкила, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, –OH, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_2–C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2–C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 1,3-бензодиоксола, необязательно замещенного 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксина или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиримидина, пиридазина, пиразина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; причем каждый из необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, C_2–C_6 алкенила или C_2–C_6 алкинила необязательно замещен –CN, –OH, оксетанилом, C_1–C_3 алкокси или $–CONR_{11}R_{11}$; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, 1,3-бензодиоксола, 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксина, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN;

R_3 представляет собой –H, галоген, –CN, $–N(H)(C_1–C_3$ алкил), $–N(C_1–C_3$ алкил$)_2$, $–N(H)(CH_2CH_2CO_2H)$, $–C(O)C_1$–C_3 алкил, C_1–C_6 алкил, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 гидроксиалкил, C_3–C_5 циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл из 3–5 кольцевых атомов, содержащий 1, 2 или 3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, или необязательно замещенный гетероарил из 5 или 6 кольцевых атомов, содержащий 1, 2 или 3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O или S; причем каждый из необязательно замещенного гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила или C_1–C_3 галогеналкила;

каждый из **R_4**, **R_5** и **R_6** независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_6 алкил или C_1–C_6 галогеналкил;

R_7 представляет собой –CN, C_1–C_6 алкил или C_1–C_6 галогеналкил;

R_8 представляет собой –H или C_1–C_6 алкил;

каждый **R_9** независимо представляет собой –H, галоген, –CN, C_1–C_6 алкил, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 алкокси или C_3–C_5 циклоалкил;

каждый **R_{10}** независимо представляет собой –H, –CN, галоген, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–C(O)OC_1$–C_3 алкил, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}–CO_2R_{11}$, –OH, необязательно замещенный C_1–C_6 алкил, необязательно замещенный C_2–C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2–C_6 алкинил, необязательно замещенный C_3–C_5 циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, выбранный из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 1,3-бензодиоксол, необязательно замещенный 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин или необязательно замещенный гетероарил, выбранный из пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; причем каждый из необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, C_2–C_6 алкенила или C_2–C_6 алкинила необязательно замещен –CN, –OH, оксетанилом, C_1–C_3 алкокси или $–CONR_{11}R_{11}$; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, 1,3-бензодиоксола, 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксина, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; и

каждый **R_{11}** независимо представляет собой –H или C_1–C_3 алкил.

[16] В другом аспекте в настоящем изобретении обеспечена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

[17] В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ модулирования активности PI3K (например, PI3Kα) (например, *in vitro* или *in vivo*), включающий приведение в контакт клетки с терапевтически эффективным количеством соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли.

[18] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложен способ лечения или предотвращения заболевания или расстройства, описанного в настоящем документе, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли.

[19] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложен способ лечения или предотвращения заболевания или расстройства, описанного в настоящем документе, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли.

[20] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложен способ лечения заболевания или расстройства, описанного в настоящем документе, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли.

[21] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложен способ лечения заболевания или расстройства, описанного в настоящем документе, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли.

[22] В другом аспекте в настоящем изобретении обеспечено соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.

[23] В некоторых аспектах в настоящем изобретении обеспечено соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в модулировании активности PI3K (например, PI3Kα) (например, *in vitro* или *in vivo*).

[24] В другом аспекте в настоящем изобретении обеспечено соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в селективном ингибировании мутантной PI3Kα по сравнению с PI3Kα дикого типа.

[25] В другом аспекте в настоящем изобретении обеспечено соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении или предотвращении заболевания или расстройства, описанного в настоящем документе.

[26] В другом аспекте в настоящем изобретении обеспечено соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания или расстройства, описанного в настоящем документе.

[27] В другом аспекте в настоящем изобретении предложено применение соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для модулирования активности PI3K (например, PI3Kα) (например, *in vitro* или *in vivo*).

[28] В другом аспекте в настоящем изобретении предложено применение соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания или расстройства, описанного в настоящем документе.

[29] В другом аспекте в настоящем изобретении предложено применение соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, описанного в настоящем документе.

[30] В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ получения соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли.

[31] В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ получения соединения, включающий одну или более стадий, описанных в настоящем документе.

[32] В другом аспекте в настоящем изобретении обеспечено соединение, которое может быть получено или которое получено способом получения соединения, описанным в настоящем документе (например, способом, включающим одну или более стадий, описанных на схемах).

[33] В другом аспекте в настоящем изобретении обеспечено промежуточное соединение, описанное в настоящем документе, приемлемое для применения в способе получения соединения, описанного в настоящем документе (например, промежуточное соединение выбрано из промежуточных соединений,

описанных в примерах).

[34] Другие отличительные признаки и преимущества изобретения станут очевидными после изучения последующего подробного описания и формулы изобретения.

Подробное описание изобретения

[35] В настоящем изобретении предложены способы лечения, предотвращения или облегчения заболевания или расстройства (или применения для лечения, предотвращения или облегчения заболевания или расстройства), в котором играет роль PI3K, посредством введения нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора PI3K настоящего изобретения. Способы (или применение) настоящего изобретения могут быть использованы для лечения различных заболеваний и расстройств, зависящих от PI3K.

[36] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак (например, рак молочной железы, рак головного мозга, рак предстательной железы, рак эндометрия, рак желудка, лейкоз, лимфому, саркому, колоректальный рак, рак легкого, рак яичника, рак кожи или рак головы и шеи). В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с PI3K, включает, без ограничений, синдром CLOVES (врожденное липоматозное разрастание, сосудистые мальформации, эпидермальные невусы, сколиоз / скелетный и спинальный синдром), синдром избыточного роста, связанный с PIK3CA (PROS), рак эндометрия, рак молочной железы, плоскоклеточный рак пищевода, плоскоклеточную карциному шейки матки, аденокарциному шейки матки, колоректальную аденокарциному, уротелиальную карциному мочевого пузыря, глиобластому, рак яичника, немелкоклеточный рак легкого, рак пищевода и желудка, опухоль оболочки нерва, плоскоклеточную карциному головы и шеи, меланому, аденокарциному пищевода и желудка, саркому мягких тканей, рак предстательной железы, фиброламеллярную карциному, гепатоцеллюлярную карциному, диффузную глиому, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, холангиокарциному, В-клеточную лимфому, мезотелиому, адренокортикальную карциному, несветлоклеточную карциному почек, светлоклеточную карциному почек, герминогенную карциному, опухоль вилочковой железы, феохромоцитому, разнородную нейроэпителиальную опухоль, рак щитовидной железы, лейкоз и инкапсулированную глиому.

[37] Подробности изобретения изложены далее в сопроводительном описании, представленном ниже. Несмотря на то что при практическом осуществлении или испытании настоящего описания можно использовать способы и материалы, подобные или эквивалентные тем, которые описаны в настоящем документе, далее описаны иллюстративные способы и материалы. Другие признаки, объекты и преимущества изобретения станут понятными из описания и из формулы изобретения. В описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают также формы множественного числа, если из контекста очевидно не следует иное. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют общепринятое значение, понятное любому специалисту в области, к которой относится данное изобретение. Все патенты и публикации, упомянутые в данном описании, включены в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

Определения

[38] Существительные в единственном числе используются для обозначения одного или более (т. е. по меньшей мере одного) грамматических объектов. В качестве примера, «элемент» означает один элемент или более одного элемента.

[39] Термин «и/или» означает либо «и», либо «или», если не указано иное.

[40] Термин «вводить» или «введение» относится к непосредственному введению описанного соединения, фармацевтически приемлемой соли описанного соединения или композиции субъекту.

[41] Термин «алкенил» относится к неразветвленному или разветвленному ненасыщенному углеводороду, содержащему 2–12 атомов углерода. «Алкенильная» группа содержит по меньшей мере одну двойную связь в цепи. Двойная связь алкенильной группы может быть несопряженной или сопряженной с другой ненасыщенной группой. Примеры алкенильных групп включают этенил, пропенил, н-бутенил, изо-бутенил, пентенил или гексенил.

[42] Термин «алкокси» относится к неразветвленному или разветвленному насыщенному углеводороду, содержащему 1–12 атомов углерода, который содержит концевой атом «О» в цепи, т. е. –О(алкил). Примеры алкокси-групп включают, без ограничения, метокси, этокси, пропокси, бутокси, трет-бутокси или пентокси-группы.

[43] Термин «алкил» относится к неразветвленному или разветвленному насыщенному углеводороду, содержащему 1–12 атомов углерода, предпочтительно 1–6 атомов углерода. Примеры (C_1–C_6) алкильной группы включают, без ограничений, метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, изопентил, неопентил и изогексил.

[44] Термин «алкинил» относится к неразветвленному или разветвленному ненасыщенному углеводороду, содержащему 2–12 атомов углерода. «Алкинильная» группа содержит по меньшей мере одну тройную связь в цепи. Примеры алкинильных групп включают этинил, пропаргил, n-бутинил, изобутинил, пентинил или гексинил.

[45] Термин «ароматический» означает плоское кольцо, содержащее $4n + 2$ электронов в сопряженной системе. В данном контексте «сопряженная система» означает систему связанных p-орбиталей с делокализованными электронами, и указанная система может содержать неподеленные пары электронов.

[46] Термин «арил», если конкретным образом не указано иное, относится к циклическим ароматическим углеводородным группам, которые содержат от 1 до 3 ароматических колец, включая моноциклические или бициклические группы, такие как фенил, бифенил или нафтил. При наличии двух ароматических колец (бициклические и т.д.), ароматические кольца арильной группы могут быть связаны в одной точке (например, бифенил) или могут быть конденсированы (например, нафтил). Кроме того, при наличии двух или более конденсированных колец, арильные группы, описанные в настоящем документе, могут иметь одно или более насыщенных или частично ненасыщенных колец, конденсированных с полностью ненасыщенным ароматическим кольцом. Примеры кольцевых систем этих арильных групп включают, без ограничений, фенил, бифенил, нафтил, антраценил, феналенил, фенантренил, инданил, инденил,

тетрагидронафталенил и тетрагидробензоаннуленил.

[47] Термин «носитель» включает носители, вспомогательные вещества и разбавители и означает материал, композицию или несущую среду, такую как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующий в переносе или доставке фармацевтического агента из одного органа или части тела к другому органу или части тела субъекта.

[48] Термин «циано» означает заместитель, имеющий атом углерода, соединенный с атомом азота тройной связью, т. е. C≡N.

[49] Термин «циклоалкил» означает моно- или полициклические насыщенные углеродные кольца, содержащие 3–18 атомов углерода, предпочтительно 3–10 атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептанил, циклооктанил, норборнил, норборенил, бицикло[2.2.2]октанил и бицикло[2.2.2]октенил.

[50] Термин «расстройство» означает (и используется взаимозаменяемо) термины «заболевание», «состояние» или «болезнь», если не указано иное.

[51] Термин «галогеналкил» относится к группе алкокси, определенной в соответствии с настоящим описанием, которая замещена одним или более галогеном. Примеры групп галогеналкокси включают, без ограничений, трифторметокси, дифторметокси, пентафторэтокси и трихлорметокси.

[52] Термин «галогеналкил» означает алкильную группу, определенную, как указано в настоящем документе, которая замещена одним или более галогеном. Примеры галогеналкильных групп включают, без ограничений, трифторметил, дифторметил, пентафторэтил и трихлорметил.

[53] Термин «галоген» или «гало-» обозначает фтор, хлор, бром или йод.

[54] Термин «гетероарил», если конкретным образом не указано иное, означает одновалентный моноциклический или полициклический ароматический радикал из 5–24 кольцевых атомов, предпочтительно из 5–10 кольцевых атомов, содержащий один или более кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O, S, P или B, предпочтительно 1, 2, 3 или 4 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O или S, причем остальные кольцевые атомы представляют собой C. Полициклический ароматический радикал включает два или более конденсированных кольца и может дополнительно включать два или более спироконденсированных колец, например бициклическое, трициклическое, тетрациклическое и т. п. Если специально не указано иное, «конденсированные» означает, что два кольца имеют два общих кольцевых атома. Если специально не указано иное, «спироконденсированные» означает, что два кольца имеют один общий кольцевой атом. Гетероарил в настоящем документе также означает бициклическую гетероароматическую группу, причем гетероатом выбран из N, O, S, P или B, предпочтительно N, O или S. Гетероарил в настоящем документе также означает трициклическую гетероароматическую группу, содержащую один или более кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O, S, P или B, предпочтительно N, O или S. Гетероарил в настоящем документе также означает тетрациклическую гетероароматическую группу, содержащую один или более кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O, S, P или B, предпочтительно N, O или S. Примеры гетероароматических групп включают, без ограничений, фурил, тиенил, пирролил,

пиридил, пиразолил, пиримидинил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, пиразинил, индолил, тиофен-2-ил, хинолил, бензопиранил, изотиазолил, тиазолил, тиадиазол, индазол, бензимидазолил, тиено[3,2-b]тиофен, триазолил, триазинил, имидазо[1,2-b]пиразолил, фуро[2,3-c]пиридинил, имидазо[1,2-a]пиридинил, индазолил, пирроло[2,3-c]пиридинил, пирроло[3,2-c]пиридинил, пиразоло[3,4-c]пиридинил, тиено[3,2-c]пиридинил, тиено[2,3-c]пиридинил, тиено[2,3-b]пиридинил, бензотиазолил, индолинил, индолинонил, дигидробензотиофенил, дигидробензофуранил, бензофуранил, хроманил, тиохроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазинил, хинолинил, изохинолинил, 1,6-нафтиридинил, бензо[de]изохинолинил, пиридо[4,3-b][1,6]нафтиридинил, тиено[2,3-b]пиразинил, хиназолинил, тетразоло[1,5-a]пиридинил, [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридинил, изоиндолил, пирроло[2,3-b]пиридинил, пирроло[3,4-b]пиридинил, пирроло[3,2-b]пиридинил, имидазо[5,4-b]пиридинил, пирроло[1,2-a]пиримидинил, тетрагидропирроло[1,2-a]пиримидинил, 3,4-дигидро-2H-1-пирроло[2,1-b]пиримидин, дибензо[b,d]тиофен, пиридин-2-он, фуро[3,2-c]пиридинил, фуро[2,3-c]пиридинил, 1H-пиридо[3,4-b][1,4]тиазинил, бензоксазолил, бензоизоксазолил, фуро[2,3-b]пиридинил, бензотиофенил, 1,5-нафтиридинил, фуро[3,2-b]пиридин, [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридинил, бензо[1,2,3]триазолил, имидазо[1,2-a]пиримидинил, [1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазинил, бензо[c][1,2,5]тиадиазолил, бензо[c][1,2,5]оксадиазол, 1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он, 3,4-дигидро-2H-пиразоло[1,5-b][1,2]оксазинил, 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридинил, тиазоло[5,4-d]тиазолил, имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазолил, тиено[2,3-b]пирролил и 3H-индолил. Кроме того, при наличии двух или более конденсированных колец, гетероарильные группы, описанные в настоящем документе, могут иметь одно или более насыщенных или частично ненасыщенных колец, конденсированных с одним или более полностью ненасыщенными ароматическими кольцами. В гетероарильных кольцевых системах, содержащих более двух конденсированных колец, насыщенное или частично ненасыщенное кольцо может быть дополнительно конденсировано с насыщенным или частично ненасыщенным кольцом, описанным в настоящем документе. Кроме того, при наличии трех или более конденсированных колец, гетероарильные группы, описанные в настоящем документе, могут иметь одно или более насыщенных или частично ненасыщенных спироконденсированных колец. Любое насыщенное или частично ненасыщенное кольцо, описанное в настоящем документе, необязательно замещено одной или более оксогруппами. Примеры кольцевых систем данных гетероарильных групп включают, например, индолинил, индолинонил, дигидробензотиофенил, дигидробензофуран, хроманил, тиохроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, 3,4-дигидро-1H-изохинолинил, 2,3-дигидробензофуранил, бензофуранонил, оксиндолил, индолил, 1,6-дигидро-7H-пиразоло[3,4-c]пиридин-7-онил, 7,8-дигидро-6H-пиридо[3,2-b]пирролизинил, 8H-пиридо[3,2-b]пирролизинил, 1,5,6,7-тетрагидроциклопента[b]пиразоло[4,3-e]пиридинил, 7,8-дигидро-6H-пиридо[3,2-b]пирролизинил, пиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-онил, 3,4-дигидропиразино[1,2-a]индол-1(2H)-онил, бензо[*c*][1,2]оксаборол-1(*3H*)-олил, 6,6a,7,8-тетрагидро-9*H*-пиридо[2,3-*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]оксазин-9-онил и 6a',7'-дигидро-6'H,9'H-спиро[циклопропан-1,8'-пиридо[2,3-*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]оксазин]-9'-онил.

[55] Термин «гетероциклил», «гетероцикл» или «гетероциклоалкил» означает моно- или полициклические кольца, содержащие 3–24 атома, предпочтительно 3–10 атомов, которые включают углерод и один или

более гетероатомов, выбранных из N, O, S, P или B, предпочтительно 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и S, и при этом кольца не являются ароматическими. Примеры гетероциклильных колец включают, без ограничений, оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, оксазолинил, оксазолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, пиранил, тиопиранил, тетрагидропиранил, диоксалинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоморфолинил-S-оксид, тиоморфолинил-S-диоксид, пиперазинил, азепинил, оксепинил, диазепинил, тропанил, оксазолидинонил и гомотропанил.

[56] Термин «гидроксиалкил» относится к алкильной группе, определенной в соответствии с настоящим описанием, которая замещена гидроксигруппой.

[57] Термин «изомеры» относится к соединениям, которые имеют одинаковую молекулярную формулу, но разную природу или последовательность связывания их атомов или расположение их атомов в пространстве. Изомеры, которые отличаются расположением атомов в пространстве, называют «стереоизомерами». Стереоизомеры, которые не являются зеркальным отображением друг друга, называют «диастереомерами», а те, которые являются несовместимыми зеркальными отображениями друг друга, называют «энантиомерами». Если соединение имеет асимметричный центр, например, который связан с четырьмя различными группами, то возможна пара энантиомеров. Энантиомер может быть охарактеризован по абсолютной конфигурации его асимметричного центра и описан по R- и S-пошаговым правилам Кана и Прелога, или может быть охарактеризован по направлению вращения молекулой плоскополяризованного света и обозначен как правовращающий или левовращающий (т. е. как (+)- или (-)-изомеры соответственно). Хиральное соединение может существовать либо в виде отдельных энантиомеров, либо в виде их смеси. Смесь, содержащая равные количества энантиомеров, называют «рацемической смесью».

[58] Термин «модулировать» или «модулирование» относится к биологической активности соединения или субстрата, который ингибирует и/или активирует PI3K.

[59] Термин «пациент» или «субъект» представляет собой млекопитающее, например человека, мышь, крысу, морскую свинку, собаку, кошку, лошадь, корову, свинью или примата, не являющегося человеком, такого как обезьяна, шимпанзе, павиан или резус. Предпочтительно, млекопитающим является человек.

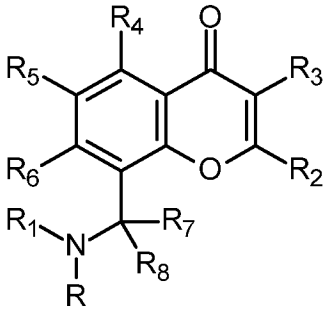
[60] Термин «терапевтически эффективное количество», используемый в отношении соединения, относится к количеству или дозе соединения, которая при однократном или многократном введении дозы пациенту обеспечивает требуемый эффект у пациента, проходящего диагностику или лечение. Эффективное количество может быть установлено специалистом в данной области посредством применения известных методик и наблюдения результатов, полученных при аналогичных обстоятельствах. При определении эффективного количества для пациентов лечащий врач-диагност учитывает множество факторов, включая, без ограничений: вид пациента; размер, возраст и общее состояние здоровья; конкретное заболевание или расстройство; степень или поражения или тяжесть заболевания или расстройства; ответ отдельного пациента; конкретное введенное соединение; режим введения; характеристики биодоступности вводимого препарата; выбранный режим дозирования; применение сопутствующего лекарственного средства; и другие соответствующие обстоятельства.

[61] Термин «лечение» в отношении субъекта включает ограничение, замедление, остановку или

реверсирование развития или тяжести существующего симптома или расстройства.

Соединения настоящего изобретения

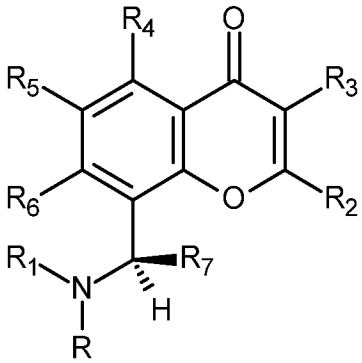
[62] В одном аспекте в настоящем изобретении обеспечены соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли:



(I),

причем **R**, $\mathbf{R_1}$, $\mathbf{R_2}$, $\mathbf{R_3}$, $\mathbf{R_4}$, $\mathbf{R_5}$, $\mathbf{R_6}$, $\mathbf{R_7}$ и $\mathbf{R_8}$ являются такими, как описано в изложении сущности изобретения для формулы (I).

[63] В дополнительном аспекте соединения формулы (I), в которых $\mathbf{R_8}$ представляет собой –H, имеют формулу (II) или их фармацевтически приемлемые соли:



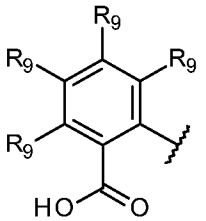
(II)

причем **R**, $\mathbf{R_1}$, $\mathbf{R_2}$, $\mathbf{R_3}$, $\mathbf{R_4}$, $\mathbf{R_5}$, $\mathbf{R_6}$ и $\mathbf{R_7}$ являются такими, как описано в изложении сущности изобретения для формулы (I).

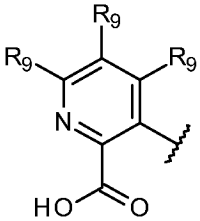
[64] В соединении формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солях

R представляет собой –H или C_1–C_3 алкил;

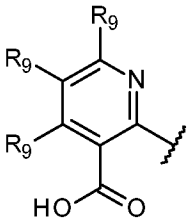
$\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:



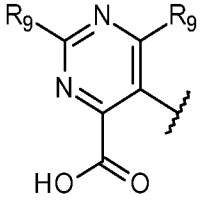
;



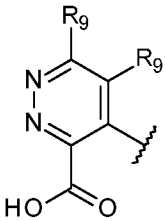
;



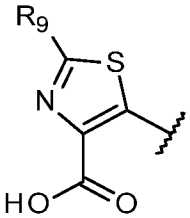
;



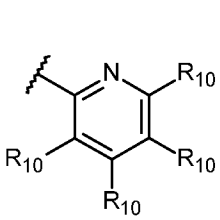
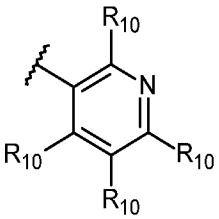
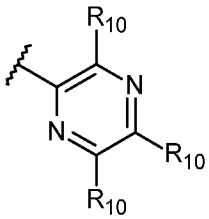
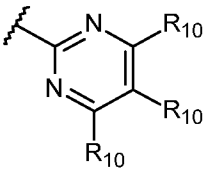
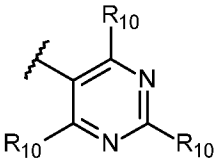
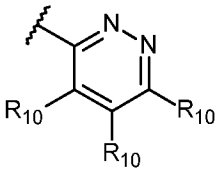
;



; или


;

R2 представляет собой группу формулы:


;

;

;

;

; или

; или

R2 представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_2–C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2–C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 1,3-бензодиоксола, необязательно замещенного 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксина или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиримидина, пиридазина, пиразина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; причем каждый необязательно замещенный C_1–C_6 алкил, C_2–C_6 алкенил или C_2–C_6 алкинил необязательно замещен –CN, –OH, оксетанилом или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, 1,3-бензодиоксола, 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксина, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN;

R3 представляет собой –H, галоген, –CN, C_1–C_6 алкил, C_1–C_6 галогеналкил, C_3–C_5 циклоалкил, гетероцикл из 3–5 кольцевых атомов, содержащий 1, 2 или 3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, или гетероарил из 5 кольцевых атомов, содержащий 1, 2 или 3 кольцевых гетероатома,

независимо выбранных из N, O или S;

каждый из $\mathbf{R_4}$, $\mathbf{R_5}$ и $\mathbf{R_6}$ независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_6 алкил или C_1–C_6 галогеналкил;

$\mathbf{R_7}$ представляет собой –CN, C_1–C_6 алкил или C_1–C_6 галогеналкил;

$\mathbf{R_8}$ представляет собой –H или C_1–C_6 алкил;

каждый $\mathbf{R_9}$ независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_6 алкил, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 алкокси или C_3–C_5 циклоалкил;

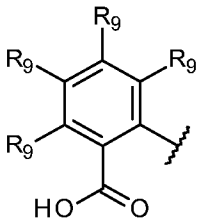
каждый $\mathbf{R_{10}}$ независимо представляет собой –H, –CN, галоген, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}–CO_2R_{11}$, –OH, необязательно замещенный C_1–C_6 алкил, необязательно замещенный C_2–C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2–C_6 алкинил, необязательно замещенный C_3–C_5 циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, выбранный из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 1,3-бензодиоксол, необязательно замещенный 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин или необязательно замещенный гетероарил, выбранный из пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; причем каждый необязательно замещенный C_1–C_6 алкил, C_2–C_6 алкенил или C_2–C_6 алкинил необязательно замещен –CN, –OH, оксетанилом или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, 1,3-бензодиоксола, 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксина, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; и

каждый $\mathbf{R_{11}}$ независимо представляет собой –H или C_1–C_3 алкил.

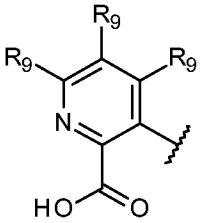
[65] В соединении формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солях

R представляет собой –H или C_1–C_3 алкил;

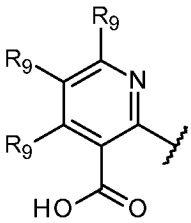
$\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:



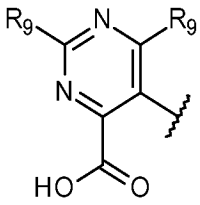
;



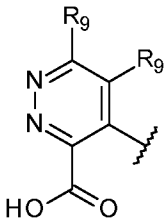
;



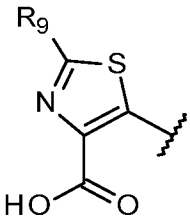
;



;

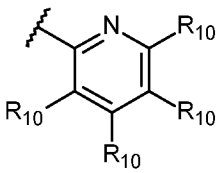
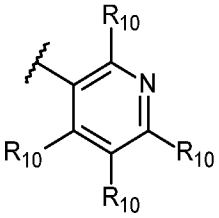
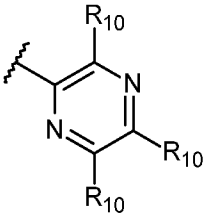


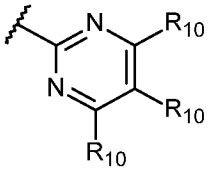
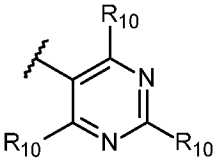
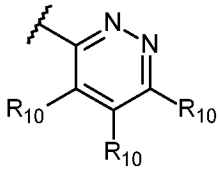
; или



;

$\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:


; 
; 
;


; 
; или 
; или

R_2 представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN;

R_3 представляет собой –H, –CN, C_1–C_6 алкил или C_1–C_6 галогеналкил;

каждый из **R_4**, **R_5** и **R_6** независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_6 алкил или C_1–C_6 галогеналкил;

R_7 представляет собой –CN, C_1–C_6 алкил или C_1–C_6 галогеналкил;

R_8 представляет собой –H или C_1–C_6 алкил;

каждый **R_9** независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_6 алкил, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 алкокси или C_3–C_5 циклоалкил;

каждый **R_{10}** независимо представляет собой –H, –CN, галоген, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}–CO_2R_{11}$, –OH, необязательно замещенный C_1–C_6 алкил, необязательно замещенный C_3–C_5 циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, выбранный из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный гетероарил, выбранный из пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила,

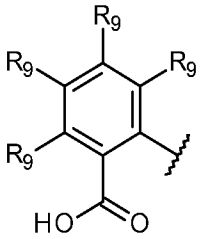
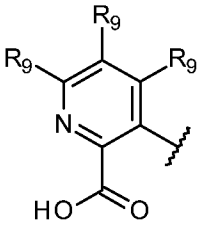
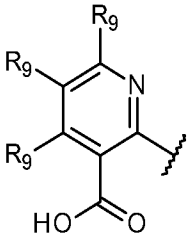
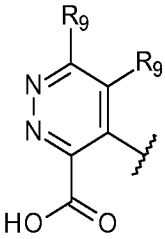
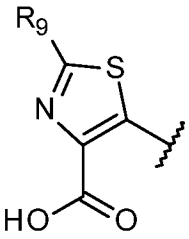
гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; и

каждый $\mathbf{R_{11}}$ независимо представляет собой –H или C_1–C_3 алкил

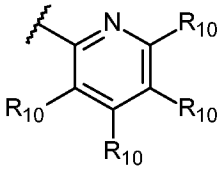
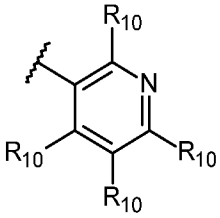
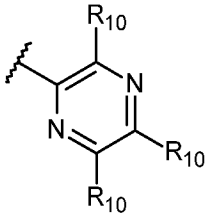
[66] В соединении формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солях

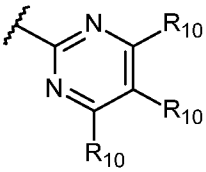
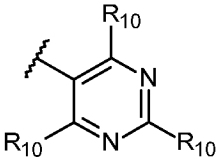
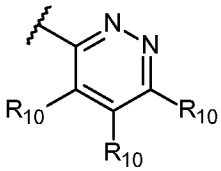
R независимо представляет собой –H или C_1–C_3 алкил;

$\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
; или 
;

$\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:


; 
; 
;


; 
; или 
;

$\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, –CN, C_1–C_6 алкил или C_1–C_6 галогеналкил;

каждый из $\mathbf{R_4}$, $\mathbf{R_5}$ и $\mathbf{R_6}$ независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_6 алкил или C_1–C_6 галогеналкил;

$\mathbf{R_7}$ представляет собой –CN, C_1–C_6 алкил или C_1–C_6 галогеналкил;

$\mathbf{R_8}$ представляет собой –H или C_1–C_6 алкил;

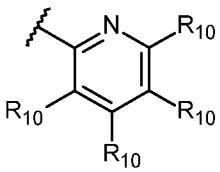
каждый $\mathbf{R_9}$ независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_6 алкил, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 алкокси или C_3–C_5 циклоалкил;

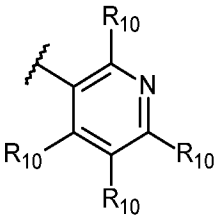
каждый $\mathbf{R_{10}}$ независимо представляет собой –H, –CN, галоген, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}–CO_2R_{11}$, необязательно замещенный C_1–C_6 алкил, необязательно замещенный C_3–C_5 циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, выбранный из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный гетероарил, выбранный из пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола,

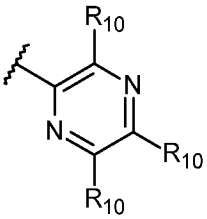
оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; и

каждый $\mathbf{R_{11}}$ независимо представляет собой –H или C_1–C_3 алкил.

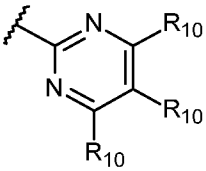
[67] В соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:

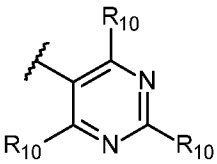


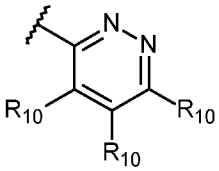
;


;


;



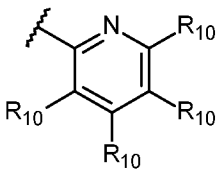
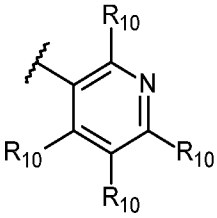
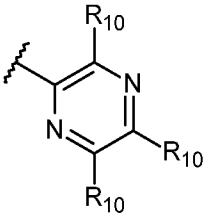
;


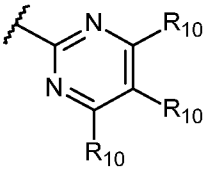
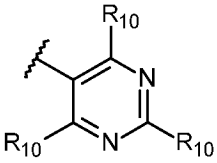
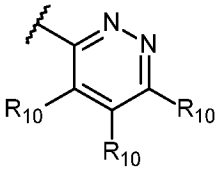
; или


; и

каждый $\mathbf{R_{10}}$ независимо представляет собой –H, –CN, галоген, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}–CO_2R_{11}$, –OH, необязательно замещенный C_1–C_6 алкил, необязательно замещенный C_2–C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2–C_6 алкинил, необязательно замещенный C_3–C_5 циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, выбранный из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 1,3-бензодиоксол, необязательно замещенный 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин или необязательно замещенный гетероарил, выбранный из пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; причем каждый необязательно замещенный C_1–C_6 алкил, C_2–C_6 алкенил или C_2–C_6 алкинил необязательно замещен –CN, –OH, оксетанилом или C_1–C_3 алкокси; каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, 1,3-бензодиоксола, 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксина, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN.

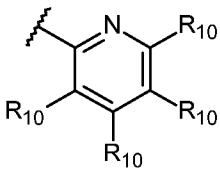
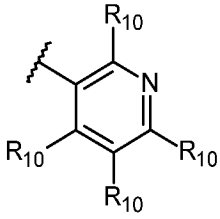
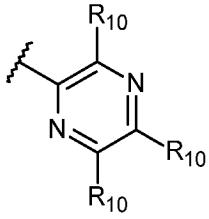
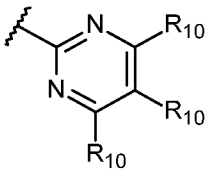
[68] В соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:

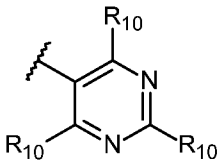
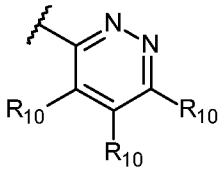

; 
; 
;


; 
; или 
; и

каждый $\mathbf{R_{10}}$ независимо представляет собой –H, –CN, галоген, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}–CO_2R_{11}$, –OH, необязательно замещенный C_1–C_6 алкил, необязательно замещенный C_3–C_5 циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, выбранный из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный гетероарил, выбранный из пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; и каждый $\mathbf{R_{11}}$ независимо представляет собой H или C_1–C_3 алкил.

[69] В соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:

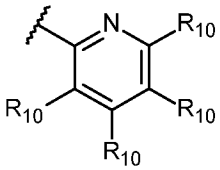
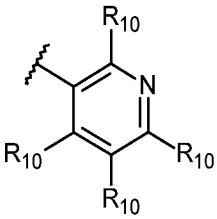
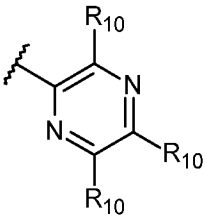
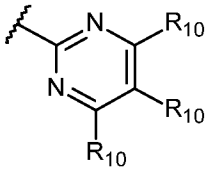

; 
; 
; 
;

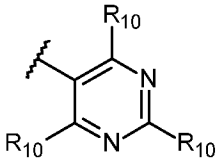
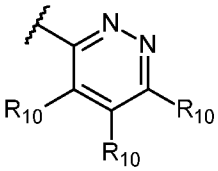

; или 
; и

каждый $\mathbf{R_{10}}$ независимо представляет собой –H, –CN, галоген, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}–CO_2R_{11}$, необязательно замещенный C_1–C_6 алкил, необязательно замещенный C_3–C_5 циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, выбранный из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенный фенил или

необязательно замещенный гетероарил, выбранный из пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; и каждый $\mathbf{R_{11}}$ независимо представляет собой H или C_1–C_3 алкил.

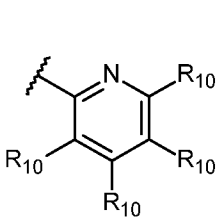
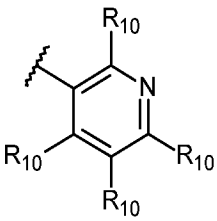
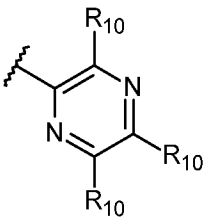
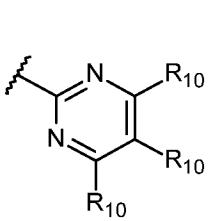
[70] В соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:

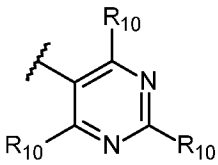
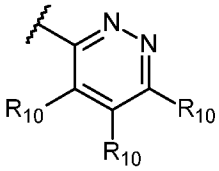

; 
; 
; 
;


; или 
; и

каждый $\mathbf{R_{10}}$ независимо представляет собой –H, –CN, галоген, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 алкокси, $–SO_2R_{11}$, необязательно замещенный C_1–C_6 алкил, необязательно замещенный C_2–C_6 алкинил, необязательно замещенный C_3–C_5 циклоалкил или необязательно замещенный гетероарил, выбранный из пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; причем необязательно замещенный C_1–C_6 алкил или C_2–C_6 алкинил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; и необязательно замещенный C_3–C_5 циклоалкил или гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN.

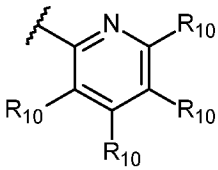
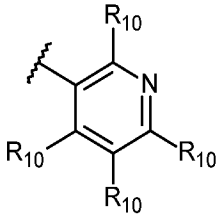
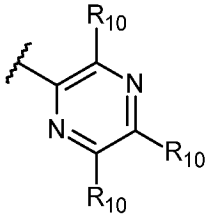
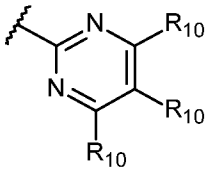
[71] В соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:

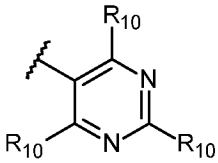
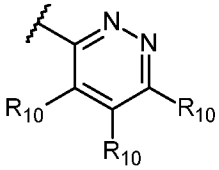

; 
; 
; 
;


; или 
; и

каждый $\mathbf{R_{10}}$ независимо представляет собой –H, –CN, галоген, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 алкокси, $–SO_2R_{11}$, необязательно замещенный C_1–C_6 алкил, необязательно замещенный C_2–C_6 алкинил или необязательно замещенный C_3–C_5 циклоалкил; причем необязательно замещенный C_1–C_6 алкил или C_2–C_6 алкинил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; и необязательно замещенный C_3–C_5 циклоалкил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN.

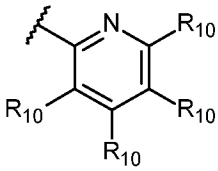
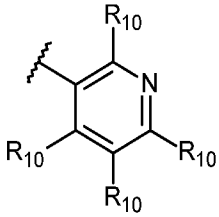
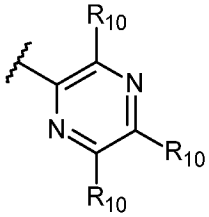
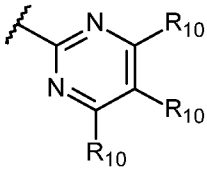
[72] В соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:

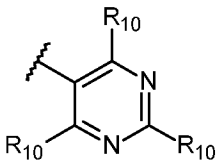
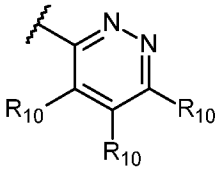

; 
; 
; 
;


; или 
; и

каждый $\mathbf{R_{10}}$ независимо представляет собой –H, –CN, галоген, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 алкокси, $–SO_2R_{11}$, C_1–C_6 алкил, C_2–C_6 алкинил, необязательно замещенный –OH, C_3 циклоалкил, необязательно замещенный –CN, или гетероарил, выбранный из пиразола, необязательно замещенный одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_1–C_3 алкила.

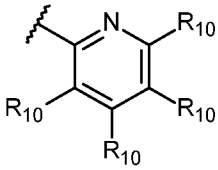
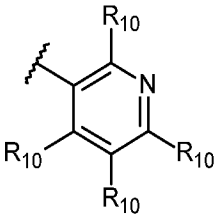
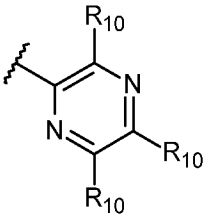
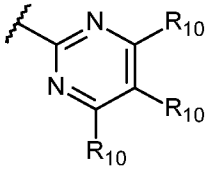
[73] В соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:

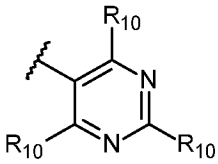
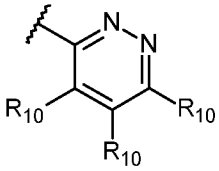

; 
; 
; 
;


; или 
; и

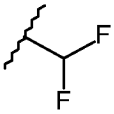
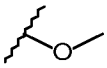
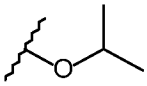
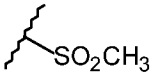
каждый $\mathbf{R_{10}}$ независимо представляет собой –H, –CN, галоген, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 алкокси, $–SO_2R_{11}$, C_1–C_6 алкил, C_2–C_6 алкинил, необязательно замещенный –OH, или C_3 циклоалкил, необязательно замещенный –CN.

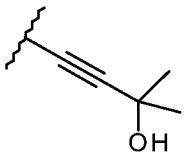
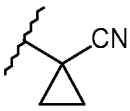
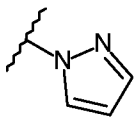
[74] В соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
;

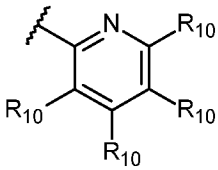
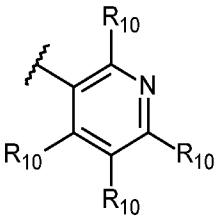
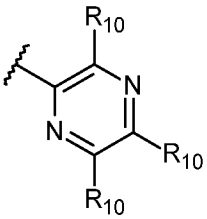
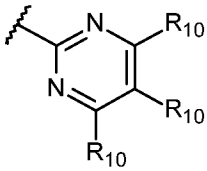

; или 
; и

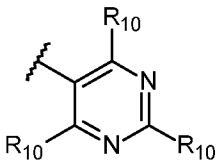
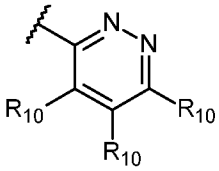
каждый $\mathbf{R_{10}}$ независимо представляет собой:

;
;
; 
;
; 
; 
; 
;
;

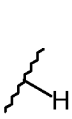

;
; 
; или 
.

[75] В соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:

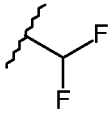
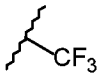
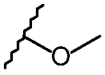
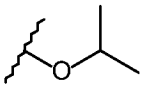
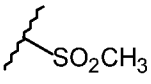
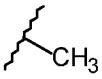
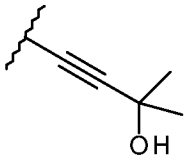
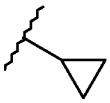
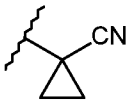

; 
; 
; 
;


; или

; и

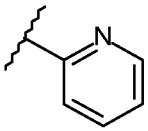
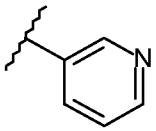
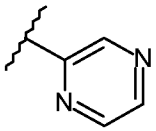
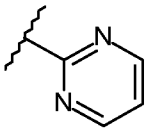
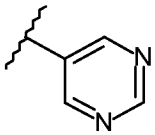
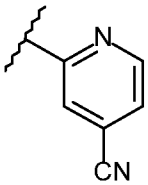
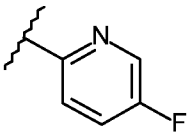
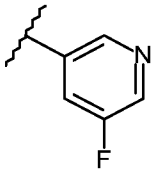
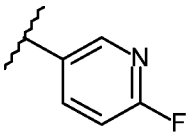
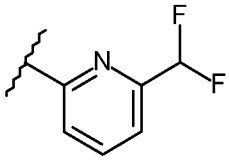
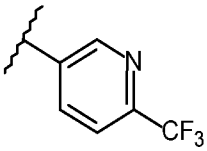
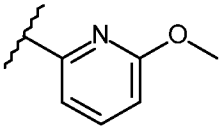
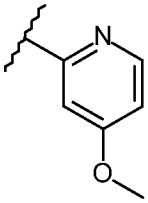
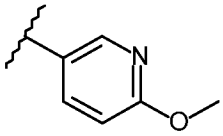
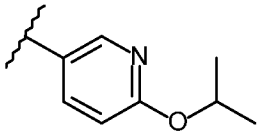
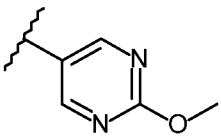
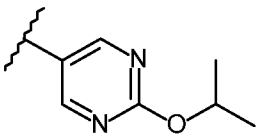
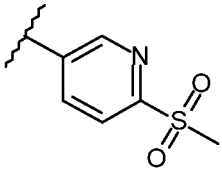
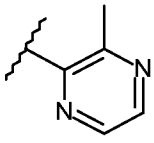
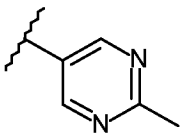
каждый $\mathbf{R_{10}}$ независимо представляет собой:

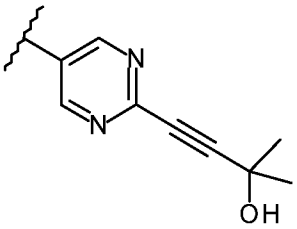
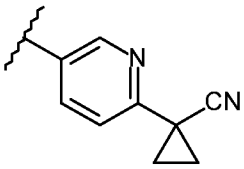
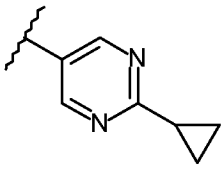
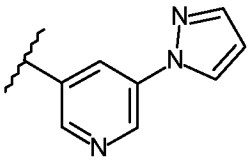

;

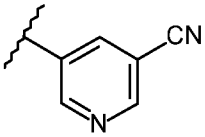
;

;

;

;

;

;

;

;

;

; или

.

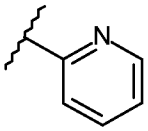
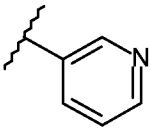
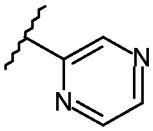
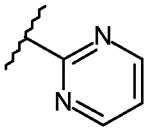
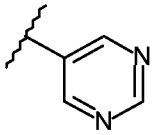
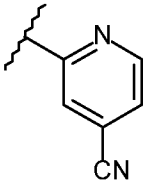
[76] В соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:

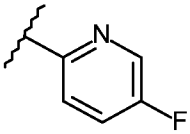
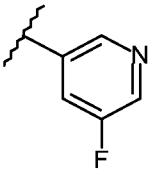
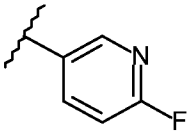
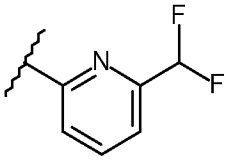
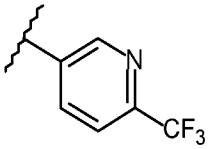

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

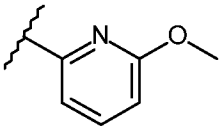
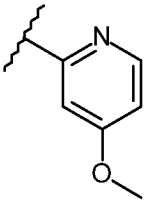
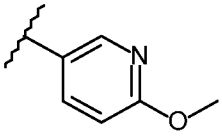
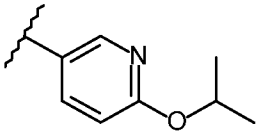

; 
; 
; 
; или

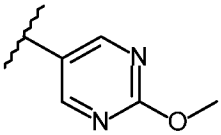
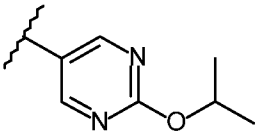
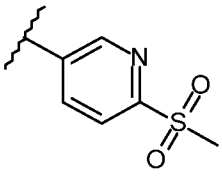
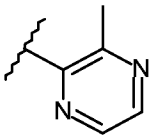
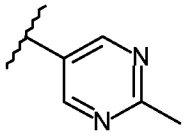

.

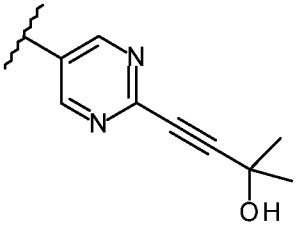
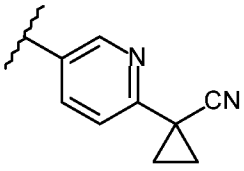
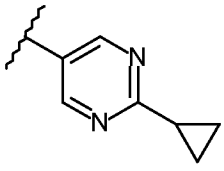
[77] В соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R_2** представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
; 
; 
;


; 
; 
; 
; 
;


; 
; 
; 
;


; 
; 
; 
; 
;


; 
; или 
.

[78] В соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_2}$ представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_2–C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2–C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 1,3-бензодиоксола, необязательно замещенного 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксина или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиримидина, пиридазина, пиразина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; причем каждый необязательно замещенный C_1–C_6 алкил, C_2–C_6 алкенил или C_2–C_6 алкинил необязательно замещен –CN, –OH, оксетанилом или C_1–C_3 алкокси; каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, 1,3-бензодиоксола, 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксина, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN.

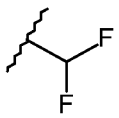
[79] В соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_2}$ представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; и каждый $\mathbf{R_{11}}$ независимо представляет собой H или C_1–C_3 алкил.

[80] В соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_2}$ представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя

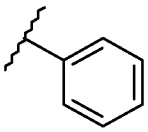
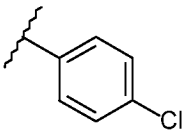
заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_1–C_6 галогеналкила, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 1,3-бензодиоксола или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиримидина, пиридазина, пиразина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH, оксетанилом или C_1–C_3 алкокси; и каждый из необязательно замещенного фенила, 1,3-бензодиоксола или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; и каждый $\mathbf{R_{11}}$ независимо представляет собой H или C_1–C_3 алкил.

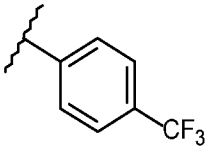
[81] В соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_2}$ представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 1,3-бензодиоксола или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина или пиримидина; при этом каждый из необязательно замещенного фенила, 1,3-бензодиоксола или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$ или –CN; и каждый $\mathbf{R_{11}}$ независимо представляет собой H или C_1–C_3 алкил.

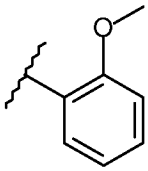
[82] В соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_2}$ представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из:

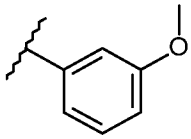


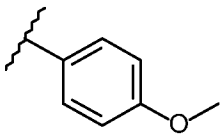
;

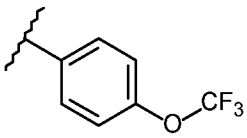
;

;


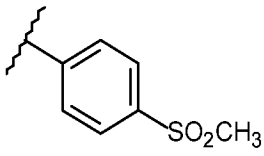
;


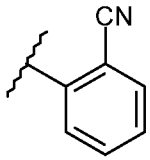
;


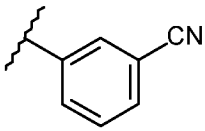
;


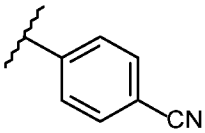
;


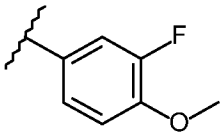
;


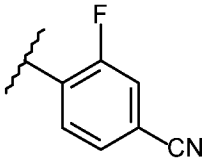
;


;


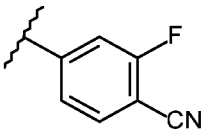
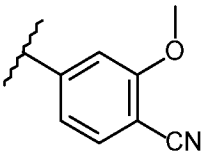
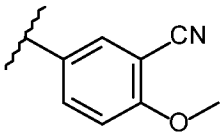
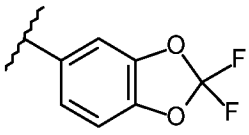
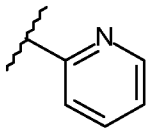
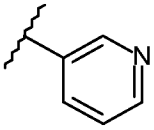
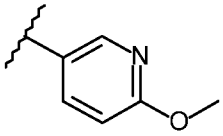
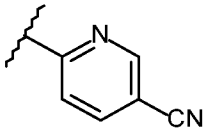
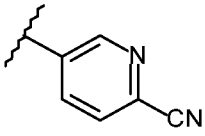
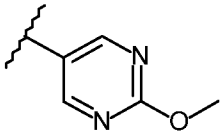
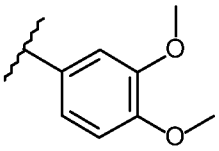
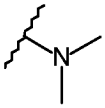
;


;


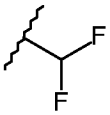
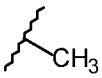
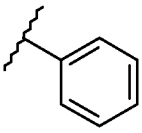
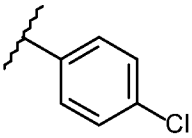
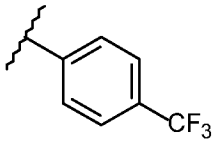
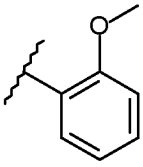
;


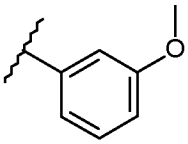
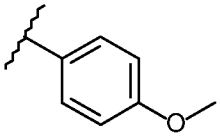
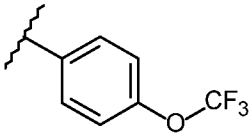
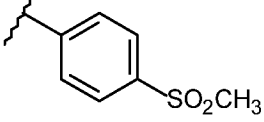
;


;

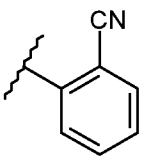
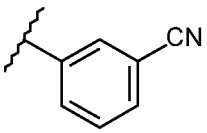
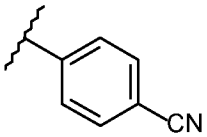
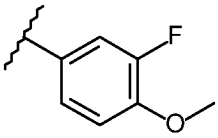
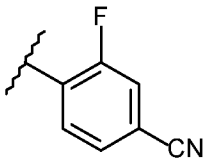
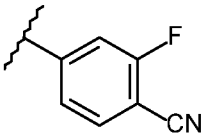
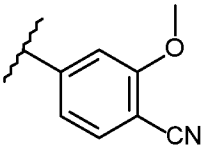
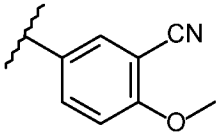
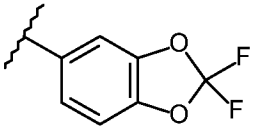
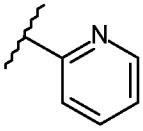
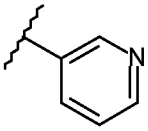
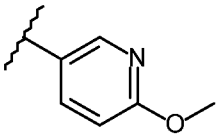
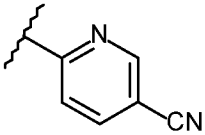
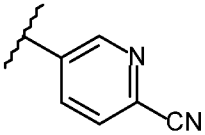
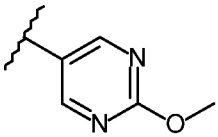











; или  .

[83] В соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R2** представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из:

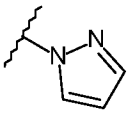
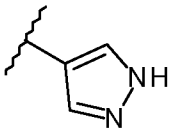
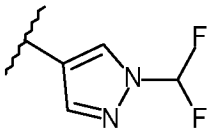
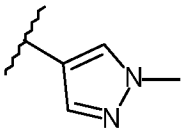
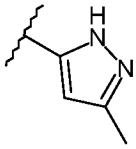
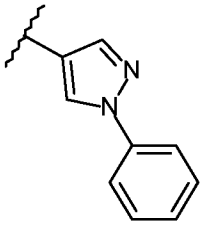
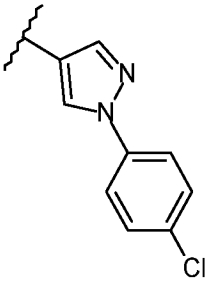
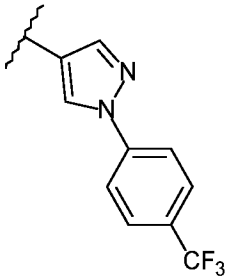
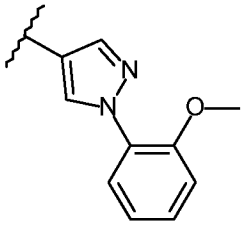
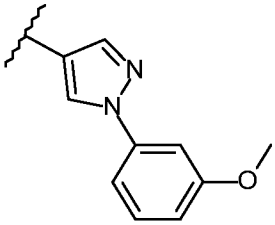
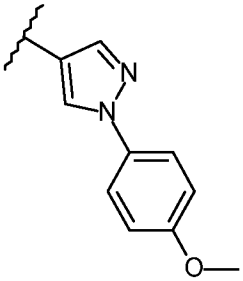
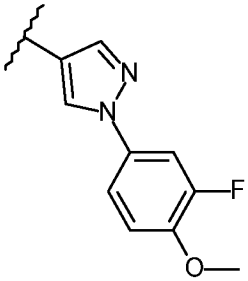
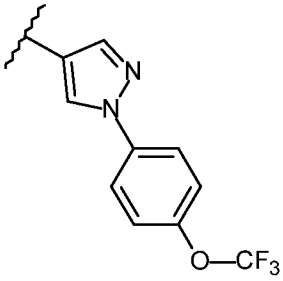

; 
; 
; 
; 
; 
;

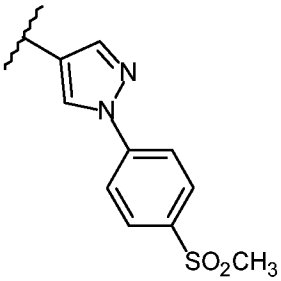
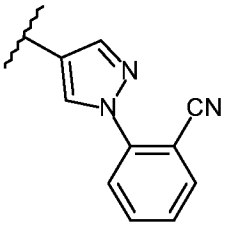
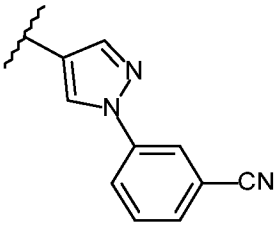
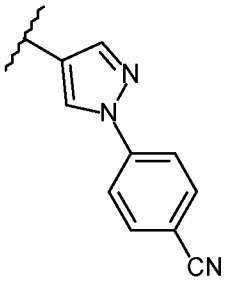
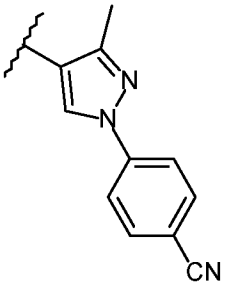
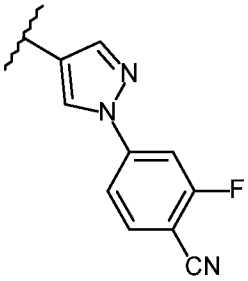
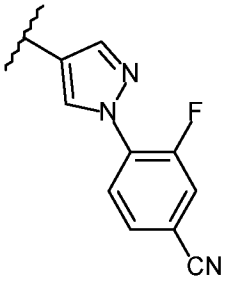
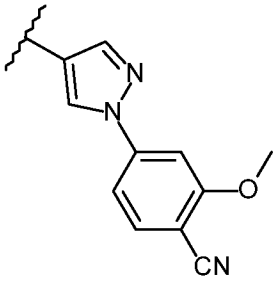
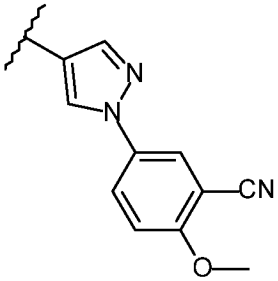
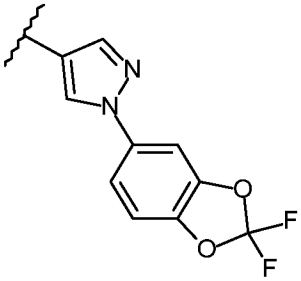
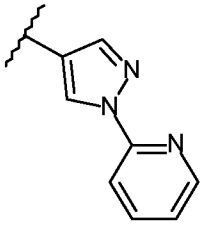
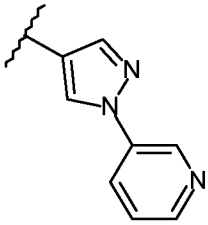
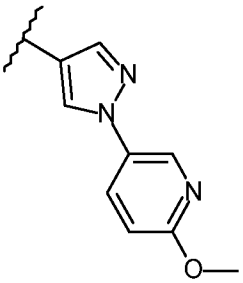
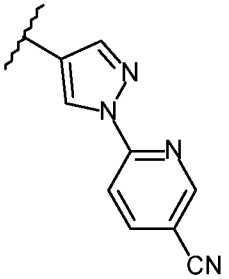
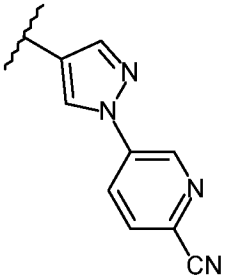
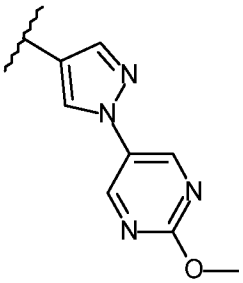
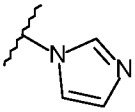
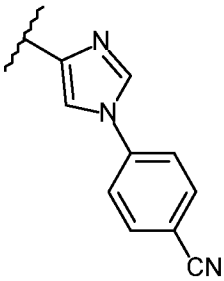
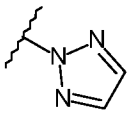
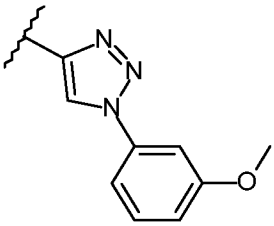
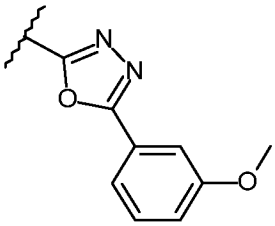

; 
; 
; 
;

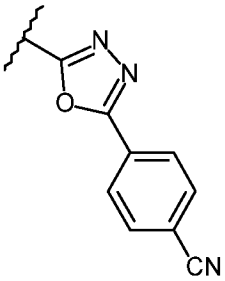
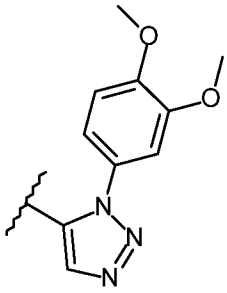
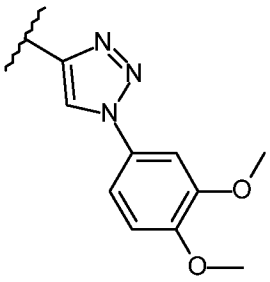
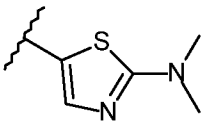
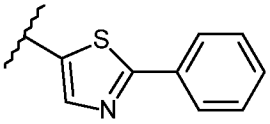
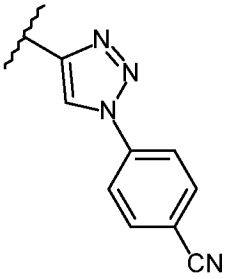
;
;
;
;















; или

.

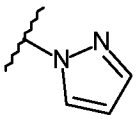
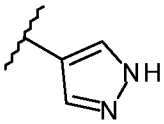
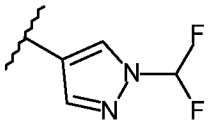
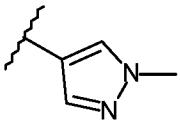
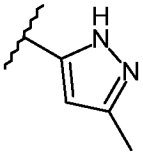
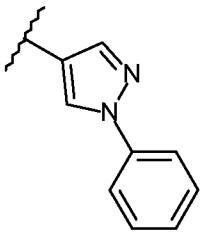
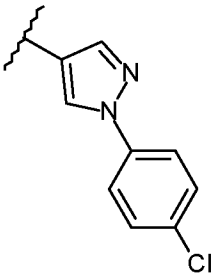
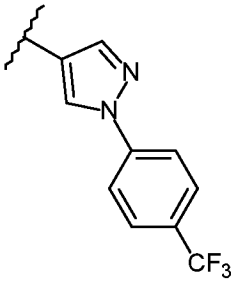
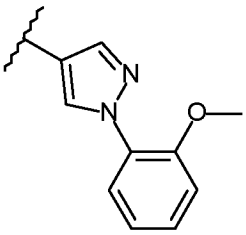
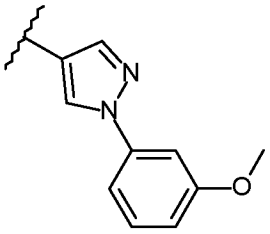
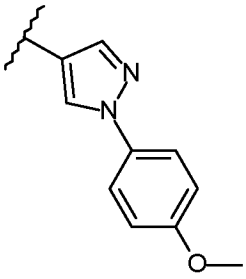
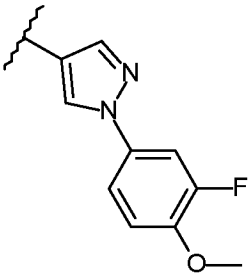
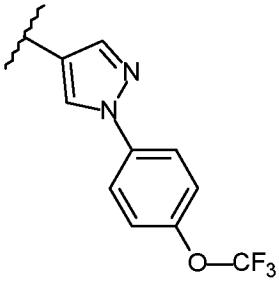
[84] В соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:

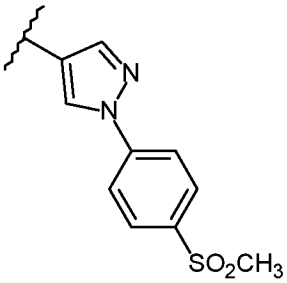
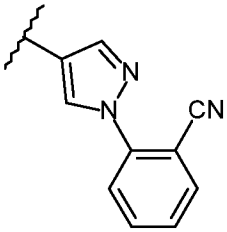
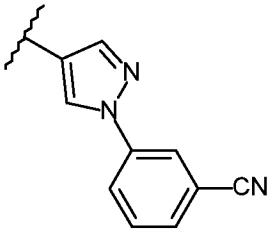
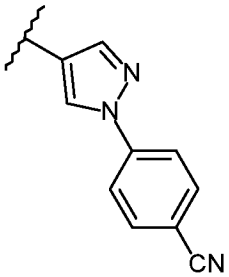
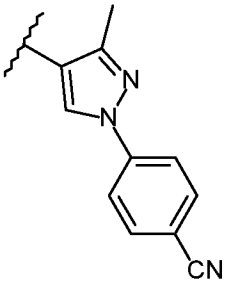
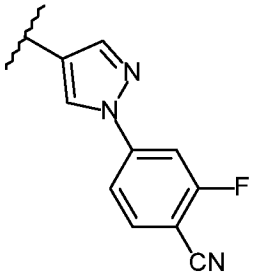
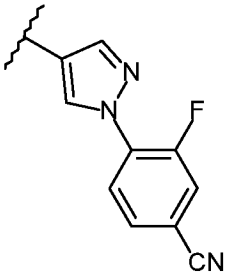
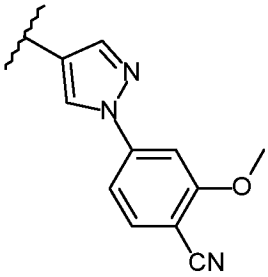
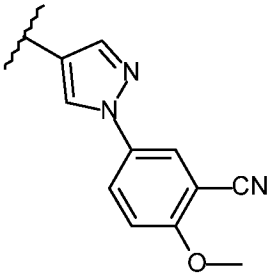
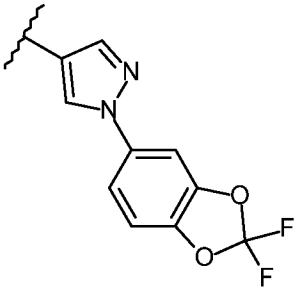
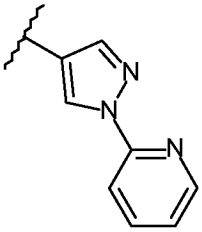
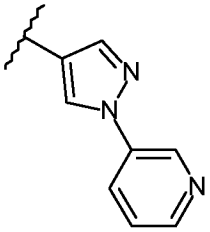
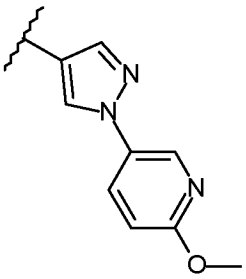
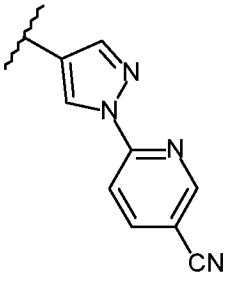
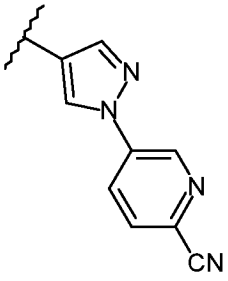
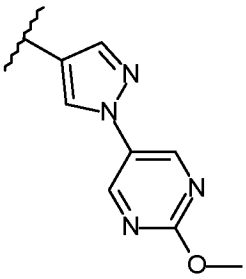
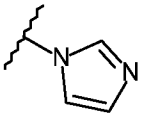
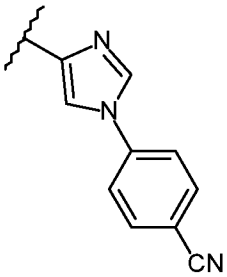
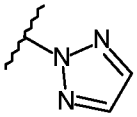
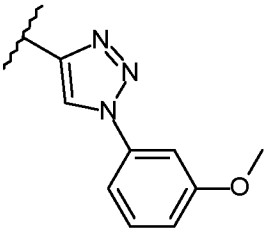
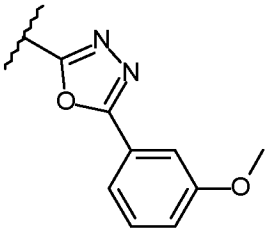














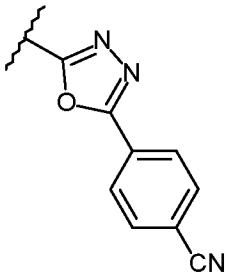

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;






; или

.

[85] В соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

или  .

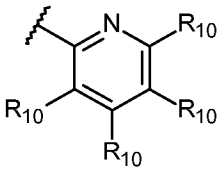
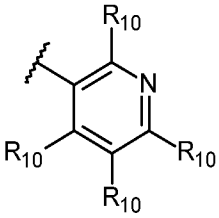
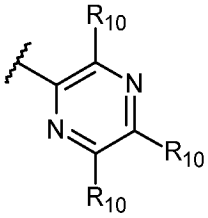
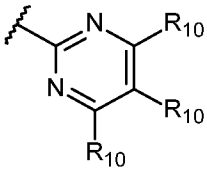
[86] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, галоген, –CN, –N(H)($CH_2CH_2CO_2H$), –C(O)C_1–C_3 алкил, C_1–C_6 алкил, C_1–C_6 галогеналкил, оксетан, изоксазол или пиридин (предпочтительно 3-пиридин). В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, галоген, –CN, C_1–C_6 алкил, C_1–C_6 галогеналкил, C_3–C_5 циклоалкил, гетероцикл из 3–5 кольцевых атомов, содержащий 1, 2 или 3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, или гетероарил из 5 кольцевых атомов, содержащий 1, 2 или 3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O или S. В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, галоген, –CN, C_1–C_6 алкил, C_1–C_6 галогеналкил, оксетан или изоксазол. В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, –CN, C_1–C_6 алкил или C_1–C_6 галогеналкил. В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, –CN, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил (предпочтительно $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, –CN или C_1–C_3 алкил); более предпочтительно $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H или метил. Кроме того, предпочтительно $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, метил или трифторметил.

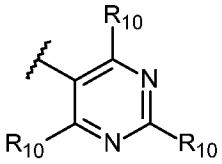
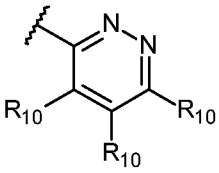
[87] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_4}$ представляет собой –H или галоген, предпочтительно $\mathbf{R_4}$ представляет собой –H.

[88] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_6 алкил или C_1–C_6 галогеналкил; предпочтительно $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил; более предпочтительно $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил.

[89] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H или галоген.

[90] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, –CN, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил (предпочтительно $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, –CN или C_1–C_3 алкил) и $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:

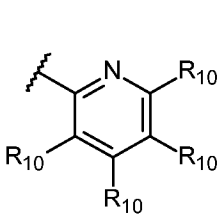
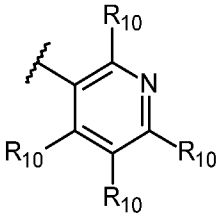
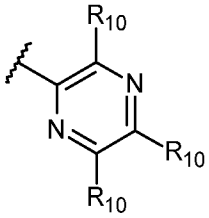
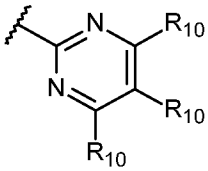

; 
; 
; 
;

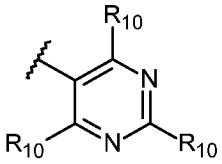
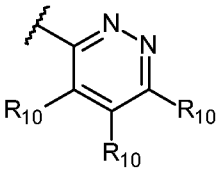

; или 
; или

R_2 представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN;

причем каждый **R_{10}** независимо представляет собой –H, –CN, галоген, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}–CO_2R_{11}$, необязательно замещенный C_1–C_6 алкил, необязательно замещенный C_3–C_5 циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, выбранный из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный гетероарил, выбранный из пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; и каждый **R_{11}** независимо представляет собой H или C_1–C_3 алкил.

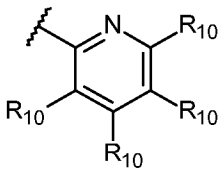
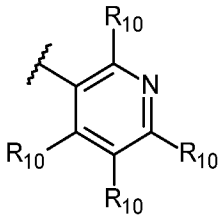
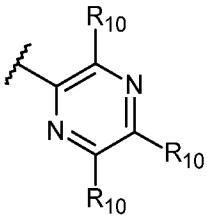
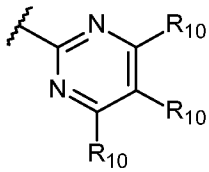
[91] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R_3** представляет собой –H, –CN, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил (предпочтительно **R_3** представляет собой –H, –CN или C_1–C_3 алкил) и **R_2** представляет собой группу формулы:

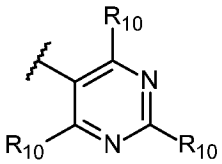
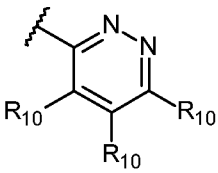

; 
; 
; 
;


; или 
;

причем каждый $\mathbf{R_{10}}$ независимо представляет собой –H, –CN, галоген, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}–CO_2R_{11}$, необязательно замещенный C_1–C_6 алкил, необязательно замещенный C_3–C_5 циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, выбранный из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный гетероарил, выбранный из пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; и каждый $\mathbf{R_{11}}$ независимо представляет собой H или C_1–C_3 алкил.

[92] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_4}$ представляет собой –H или галоген (предпочтительно $\mathbf{R_4}$ представляет собой H) и $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
;

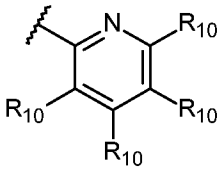
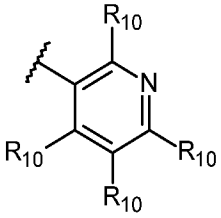
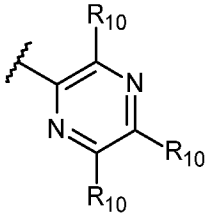
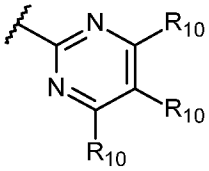

; или 
; или

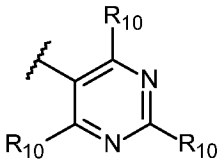
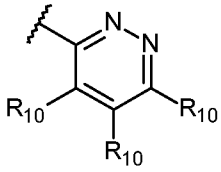
$\mathbf{R_2}$ представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола,

оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN;

причем каждый $\mathbf{R_{10}}$ независимо представляет собой –H, –CN, галоген, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}–CO_2R_{11}$, необязательно замещенный C_1–C_6 алкил, необязательно замещенный C_3–C_5 циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, выбранный из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный гетероарил, выбранный из пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; и каждый $\mathbf{R_{11}}$ независимо представляет собой H или C_1–C_3 алкил.

[93] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_4}$ представляет собой –H или галоген (предпочтительно $\mathbf{R_4}$ представляет собой H) и $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:

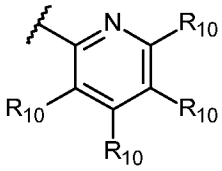
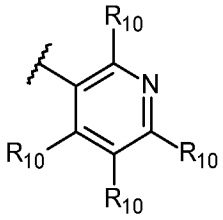
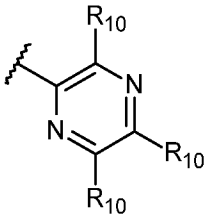
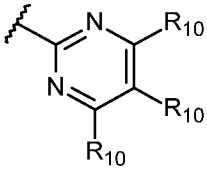

; 
; 
; 
;

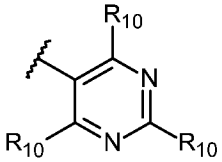
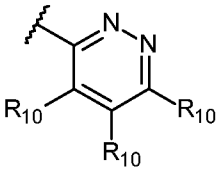

; или 
;

причем каждый $\mathbf{R_{10}}$ независимо представляет собой –H, –CN, галоген, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}–CO_2R_{11}$, необязательно замещенный C_1–C_6 алкил, необязательно замещенный C_3–C_5 циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл,

выбранный из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный гетероарил, выбранный из пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; и каждый $\mathbf{R_{11}}$ независимо представляет собой H или C_1–C_3 алкил.

[94] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_6 алкил или C_1–C_6 галогеналкил и $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
;

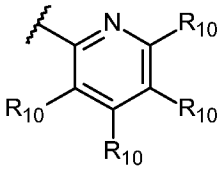
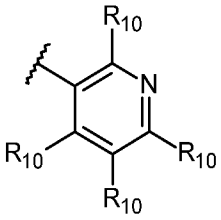
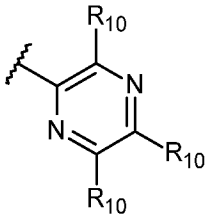
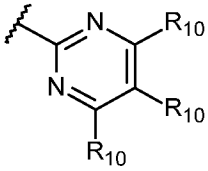

; или 
; или

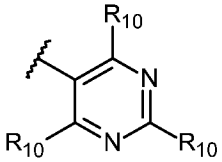
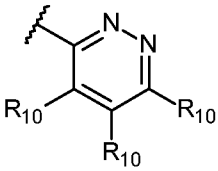
$\mathbf{R_2}$ представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN;

причем каждый $\mathbf{R_{10}}$ независимо представляет собой –H, –CN, галоген, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}–CO_2R_{11}$, необязательно замещенный C_1–C_6 алкил, необязательно замещенный C_3–C_5 циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл,

выбранный из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный гетероарил, выбранный из пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; и каждый $\mathbf{R_{11}}$ независимо представляет собой H или C_1–C_3 алкил.

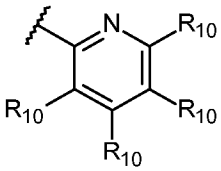
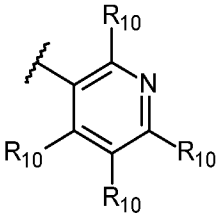
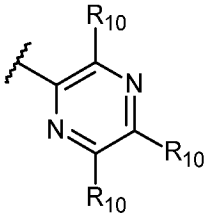
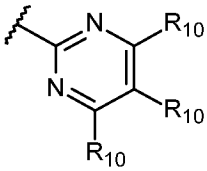
[95] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_6 алкил или C_1–C_6 галогеналкил и $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:

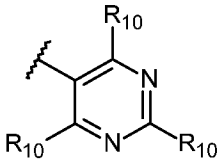
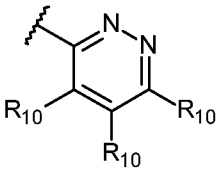

; 
; 
; 
;


; или 
;

причем каждый $\mathbf{R_{10}}$ независимо представляет собой –H, –CN, галоген, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}–CO_2R_{11}$, необязательно замещенный C_1–C_6 алкил, необязательно замещенный C_3–C_5 циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, выбранный из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный гетероарил, выбранный из пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; и каждый $\mathbf{R_{11}}$ независимо представляет собой H или C_1–C_3 алкил.

[96] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H или галоген, а $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:

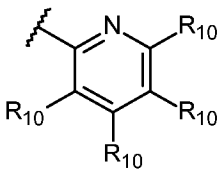
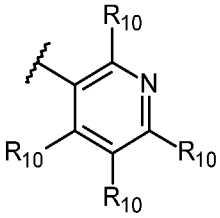
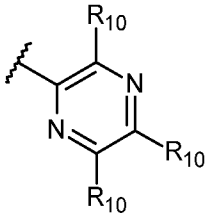
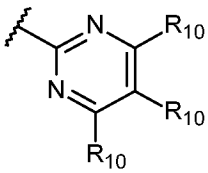

; 
; 
; 
;

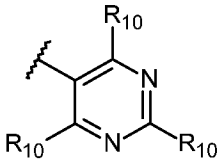
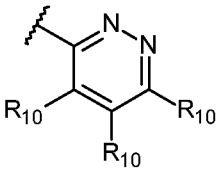

; или 
; или

R_2 представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN;

причем каждый **R_{10}** независимо представляет собой –H, –CN, галоген, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}–CO_2R_{11}$, необязательно замещенный C_1–C_6 алкил, необязательно замещенный C_3–C_5 циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, выбранный из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный гетероарил, выбранный из пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; и каждый **R_{11}** независимо представляет собой H или C_1–C_3 алкил.

[97] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R_6** представляет собой –H или галоген, а **R_2** представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
;


; или 
;

причем каждый $\mathbf{R_{10}}$ независимо представляет собой –H, –CN, галоген, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}–CO_2R_{11}$, необязательно замещенный C_1–C_6 алкил, необязательно замещенный C_3–C_5 циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, выбранный из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный гетероарил, выбранный из пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; и каждый $\mathbf{R_{11}}$ независимо представляет собой H или C_1–C_3 алкил.

[98] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, –CN, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, а $\mathbf{R_4}$ представляет собой –H или галоген; более предпочтительно $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, –CN или C_1–C_3 алкил, а $\mathbf{R_4}$ представляет собой H; наиболее предпочтительно $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H или метил, а $\mathbf{R_4}$ представляет собой –H.

[99] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, –CN, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил (предпочтительно $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, –CN или C_1–C_3 алкил), а $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил; более предпочтительно $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H или метил, а $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил.

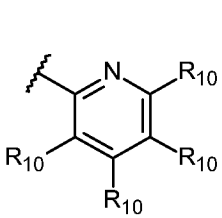
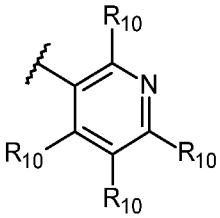
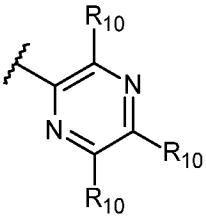
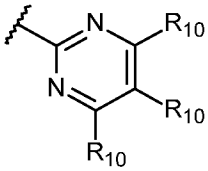
[100] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, –CN, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил (предпочтительно $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, –CN или C_1–C_3 алкил), а $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H или галоген; более предпочтительно $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H или метил, а $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H.

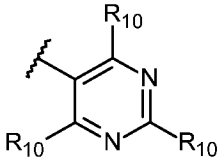
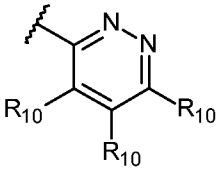
[101] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_4}$ представляет собой –H или галоген (предпочтительно $\mathbf{R_4}$ представляет собой H), а $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил; предпочтительно $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил.

[102] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_4}$ представляет собой –H или галоген (предпочтительно $\mathbf{R_4}$ представляет собой –H), а $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H или галоген.

[103] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, а $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H или галоген; предпочтительно $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, а $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H.

[104] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, –CN, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил (предпочтительно $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, –CN или C_1–C_3 алкил), $\mathbf{R_4}$ представляет собой –H или галоген (предпочтительно $\mathbf{R_4}$ представляет собой H), а $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
;

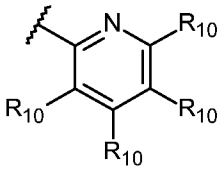
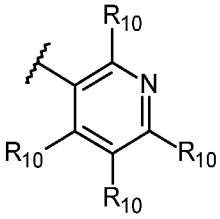
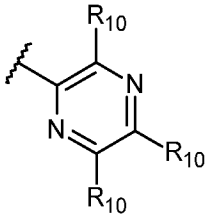
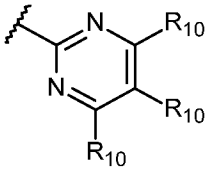

; или 
; или

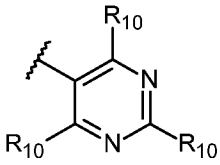
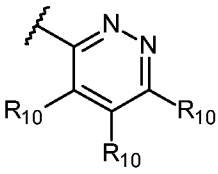
$\mathbf{R_2}$ представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN;

более предпочтительно $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H или метил, а $\mathbf{R_4}$ представляет собой –H.

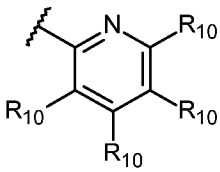
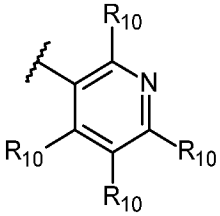
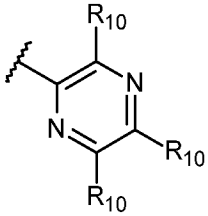
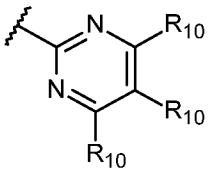
[105] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых

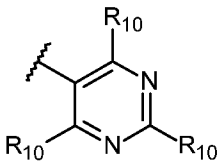
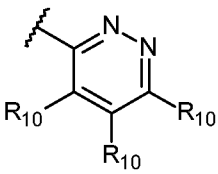
солях $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, –CN, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил (предпочтительно $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, –CN или C_1–C_3 алкил), $\mathbf{R_4}$ представляет собой –H или галоген (предпочтительно $\mathbf{R_4}$ представляет собой H), а $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
;


; или 
; более предпочтительно $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H или метил, а $\mathbf{R_4}$ представляет собой –H.

[106] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, –CN, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил (предпочтительно $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, –CN или C_1–C_3 алкил), $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_6 алкил или C_1–C_6 галогеналкил, а $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
;

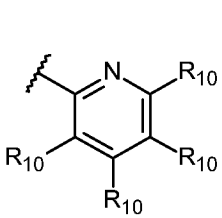
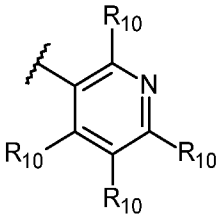
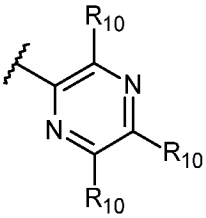
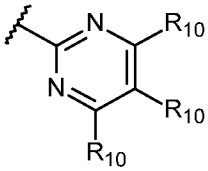

; или 
; или

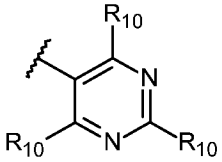
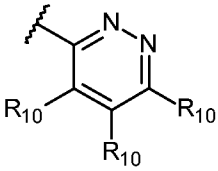
$\mathbf{R_2}$ представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного

из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN;

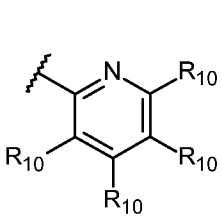
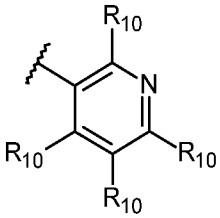
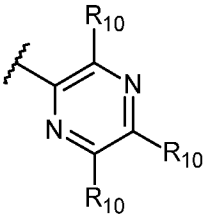
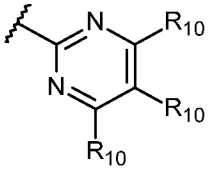
более предпочтительно $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H или метил, а $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил.

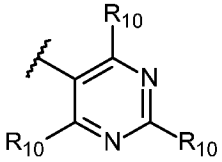
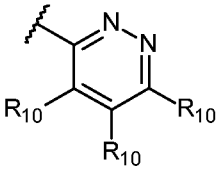
[107] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, –CN, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил (предпочтительно $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, –CN или C_1–C_3 алкил), $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_6 алкил или C_1–C_6 галогеналкил, а $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
;


; или 
; более предпочтительно $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H или метил, а $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил.

[108] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, –CN, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил (предпочтительно $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, –CN или C_1–C_3 алкил), $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H или галоген, а $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:

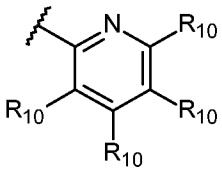
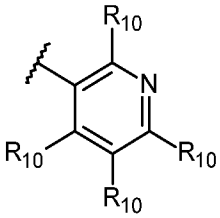
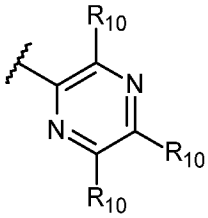
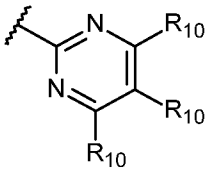
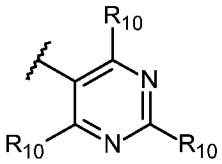
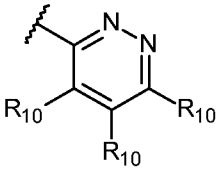

; 
; 
; 
;


; или 
; или

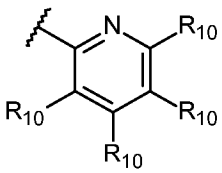
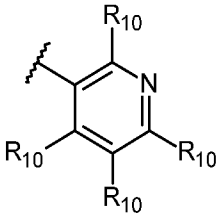
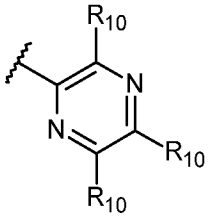
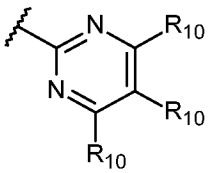
R_2 представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN;

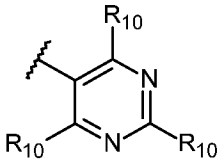
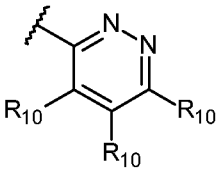
более предпочтительно **R_3** представляет собой –H или метил, а **R_6** представляет собой –H.

[109] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R_3** представляет собой –H, –CN, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил (предпочтительно **R_3** представляет собой –H, –CN или C_1–C_3 алкил), **R_6** представляет собой –H или галоген, а **R_2** представляет собой группу формулы:


;

;

;

;

; или

; более предпочтительно **R_3** представляет собой –H или метил, а **R_6** представляет собой –H.

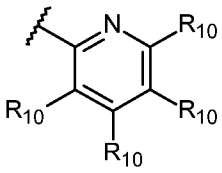
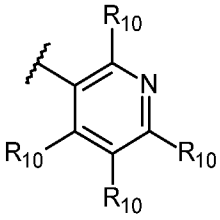
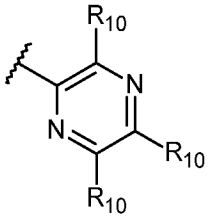
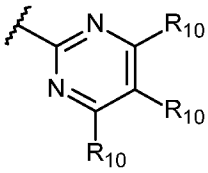
[110] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R_4** представляет собой –H или галоген (предпочтительно **R_4** представляет собой H), **R_5** представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, а **R_2** представляет собой группу формулы:

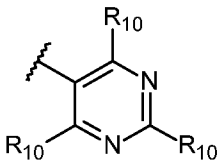
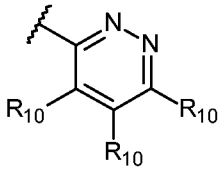

; 
; 
; 
;


; или 
; или

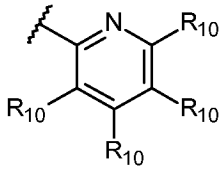
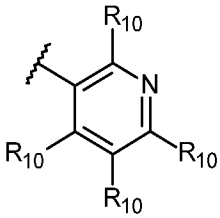
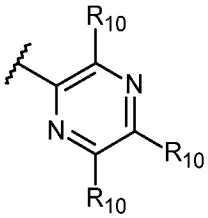
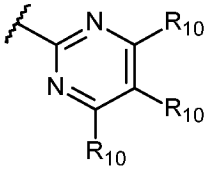
R$_2$ представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; более предпочтительно **R**$_5$ представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил.

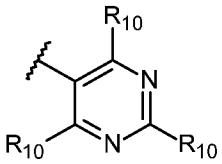
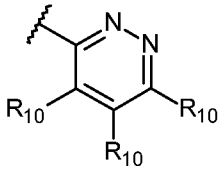
[111] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R**$_4$ представляет собой –H или галоген (предпочтительно **R**$_4$ представляет собой H), **R**$_5$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, а **R**$_2$ представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
;


; или 
; более предпочтительно $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил.

[112] В соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_4}$ представляет собой –H или галоген (предпочтительно $\mathbf{R_4}$ представляет собой H), $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H или галоген, а $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:

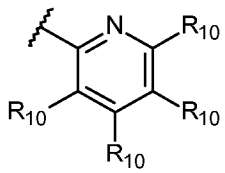
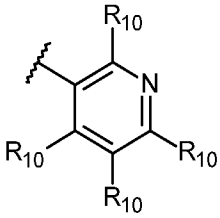
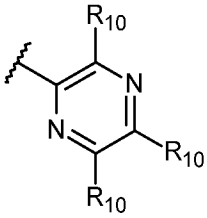
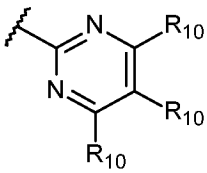

; 
; 
; 
;

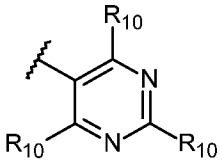
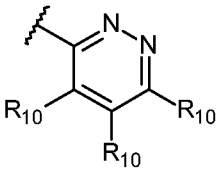

; или 
; или

$\mathbf{R_2}$ представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN;

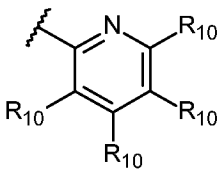
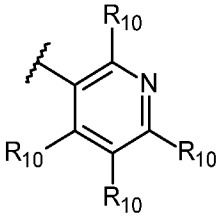
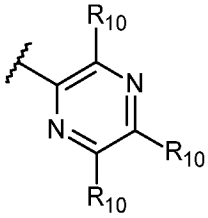
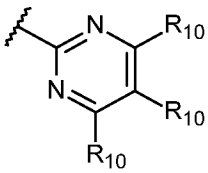
более предпочтительно каждый из $\mathbf{R_4}$ и $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H.

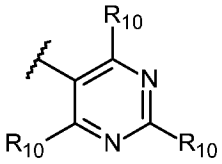
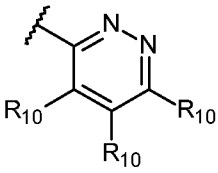
[113] В соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_4}$ представляет собой –H или галоген (предпочтительно $\mathbf{R_4}$ представляет собой H), $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H или галоген, а $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
;


; или 
; более предпочтительно каждый из $\mathbf{R_4}$ и $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H.

[114] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H или галоген, а $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
;

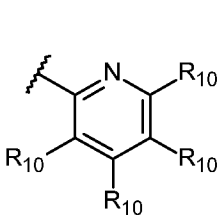
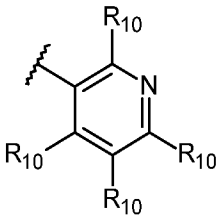
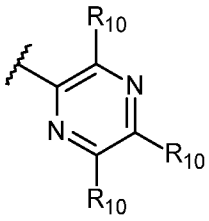
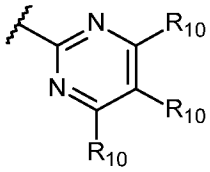

; или 
; или

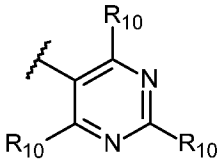
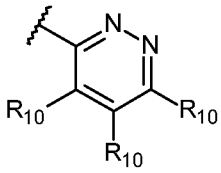
$\mathbf{R_2}$ представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–

C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $-NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN;

предпочтительно **R_5** представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, а **R_6** представляет собой –H.

[115] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R_5** представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, **R_6** представляет собой –H или галоген, а **R_2** представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
;


; или 
; предпочтительно **R_5** представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, а **R_6** представляет собой –H.

[116] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R_3** представляет собой –H, –CN, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил (предпочтительно **R_3** представляет собой –H, –CN или C_1–C_3 алкил), **R_4** представляет собой –H или галоген (предпочтительно **R_4** представляет собой H), а **R_5** представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил; более предпочтительно **R_3** представляет собой –H или метил, **R_4** представляет собой –H, а **R_5** представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил.

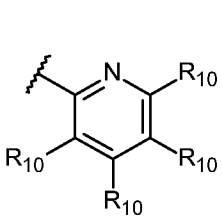
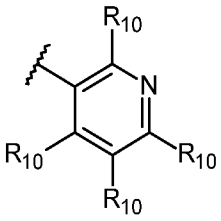
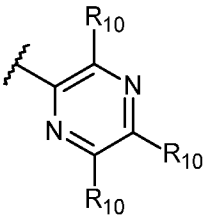
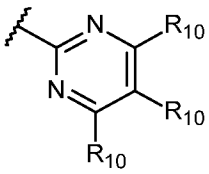
[117] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R_3** представляет собой –H, –CN, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил (предпочтительно **R_3** представляет собой –H, –CN или C_1–C_3 алкил), **R_4** представляет собой –H или галоген (предпочтительно **R_4** представляет собой H), а **R_6** представляет собой –H или галоген; более предпочтительно **R_3** представляет собой –H или метил, а каждый из **R_4** и **R_6** представляет собой –H.

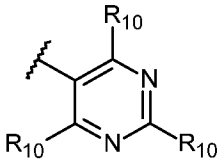
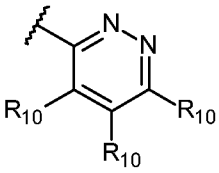
[118] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R_3** представляет собой –H, –CN, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил (предпочтительно **R_3** представляет собой –H, –CN или C_1–C_3 алкил), **R_5** представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, а **R_6** представляет собой –H или галоген; более предпочтительно **R_3** представляет собой –H или метил, **R_5** представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, а **R_6** представляет собой –H.

[119] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R_5** представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, **R_4** представляет собой –H или галоген (предпочтительно **R_4** представляет собой H), а **R_6** представляет собой –H или галоген; более предпочтительно **R_5** представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, а каждый из **R_4** и **R_6**

представляет собой –H.

[120] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R_3** представляет собой –H, –CN, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил (предпочтительно **R_3** представляет собой –H, –CN или C_1–C_3 алкил), **R_4** представляет собой –H или галоген (предпочтительно **R_4** представляет собой H), **R_5** представляет собой –H, галоген, C_1–C_6 алкил, C_1–C_6 галогеналкил или C_1–C_6 алкокси, а **R_2** представляет собой группу формулы:

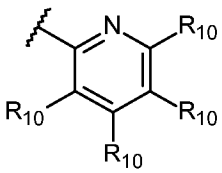
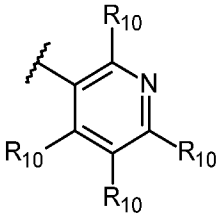
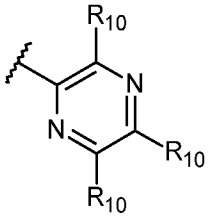
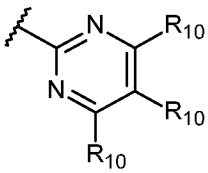

; 
; 
; 
;

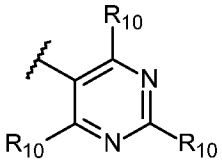
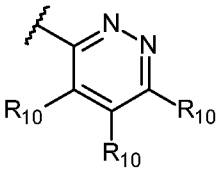

; или 
; или

R_2 представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN;

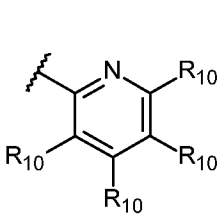
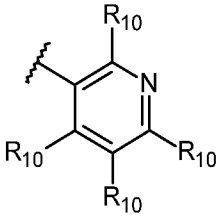
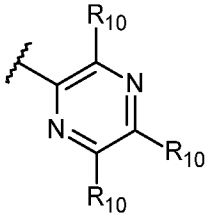
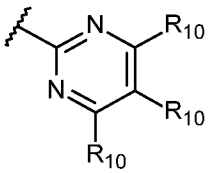
более предпочтительно **R_3** представляет собой –H или метил, **R_4** представляет собой –H, а **R_5** представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил.

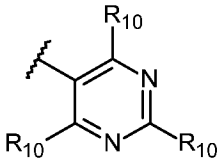
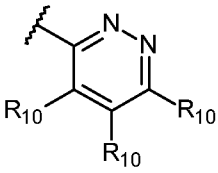
[121] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R_3** представляет собой –H, –CN, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил (предпочтительно **R_3** представляет собой –H, –CN или C_1–C_3 алкил), **R_4** представляет собой –H или галоген (предпочтительно **R_4** представляет собой H), **R_5** представляет собой –H, галоген, C_1–C_6 алкил, C_1–C_6 галогеналкил или C_1–C_6 алкокси, а **R_2** представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
;


; или 
; более предпочтительно **R**$_3$ представляет собой –H или метил, **R**$_4$ представляет собой –H, а **R**$_5$ представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил.

[122] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R**$_3$ представляет собой –H, –CN, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил (предпочтительно **R**$_3$ представляет собой –H, –CN или C_1–C_3 алкил), **R**$_4$ представляет собой –H или галоген (предпочтительно **R**$_4$ представляет собой –H), **R**$_6$ представляет собой –H, а **R**$_2$ представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
;

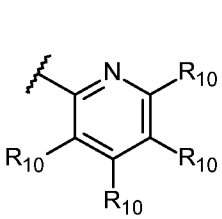
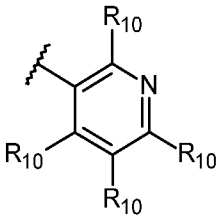
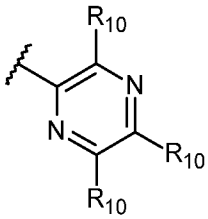
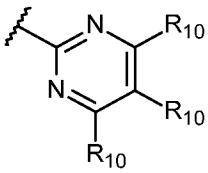

; или 
; или

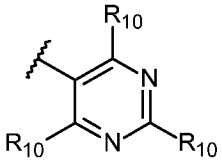
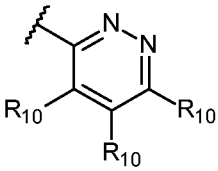
R$_2$ представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно

замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $-NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN;

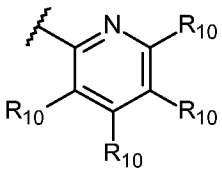
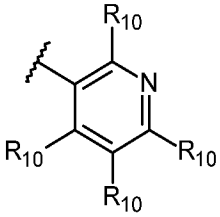
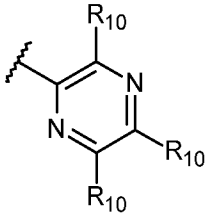
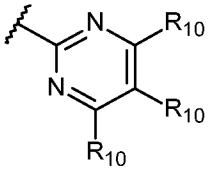
более предпочтительно $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H или метил, а каждый из $\mathbf{R_4}$ и $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H.

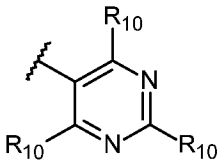
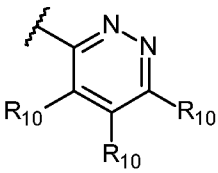
[123] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, –CN, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил (предпочтительно $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, –CN или C_1–C_3 алкил), $\mathbf{R_4}$ представляет собой –H или галоген (предпочтительно $\mathbf{R_4}$ представляет собой –H), $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H, а $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
;


; или 
; более предпочтительно $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H или метил, а каждый из $\mathbf{R_4}$ и $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H.

[124] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, –CN, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил (предпочтительно $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, –CN или C_1–C_3 алкил), $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_6 алкил или C_1–C_6 галогеналкил, $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H или галоген, а $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
;

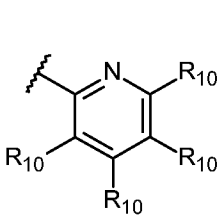
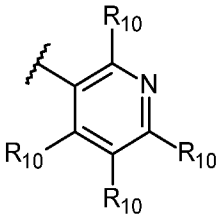
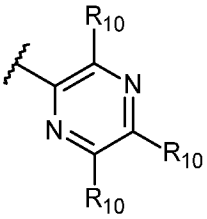
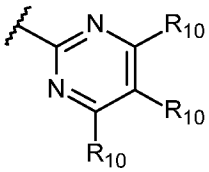

; или 
; или

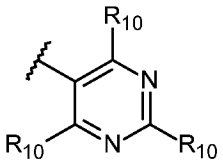
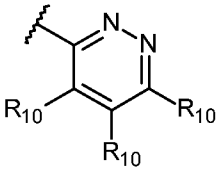
$\mathbf{R_2}$ представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил

необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN;

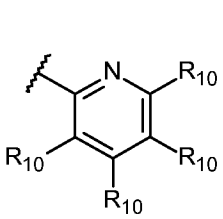
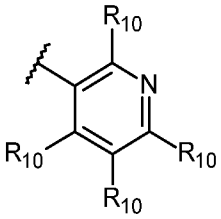
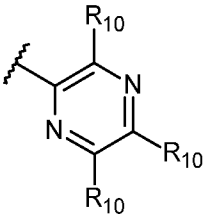
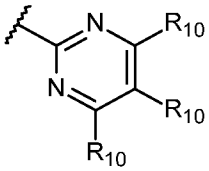
более предпочтительно $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H или метил, $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, а $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H.

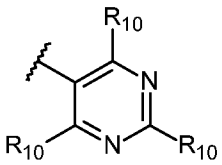
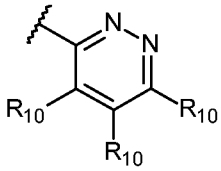
[125] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, –CN, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил (предпочтительно $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, –CN или C_1–C_3 алкил), $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_6 алкил или C_1–C_6 галогеналкил, $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H или галоген, а $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
;


; или 
; более предпочтительно $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H или метил, $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, а $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H.

[126] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, $\mathbf{R_4}$ представляет собой –H или галоген (предпочтительно $\mathbf{R_4}$ представляет собой H), $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H или галоген, а $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:

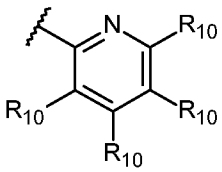
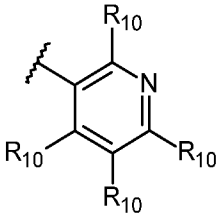
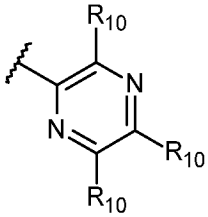
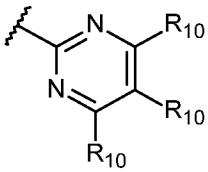

; 
; 
; 
;

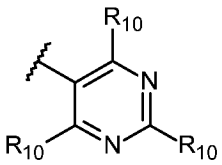
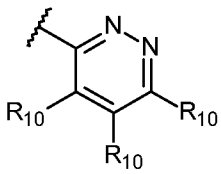

; или 
; или

R_2 представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN;

более предпочтительно **R_5** представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, а каждый из **R_4** и **R_6** представляет собой –H.

[127] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R_5** представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, **R_4** представляет собой –H или галоген (предпочтительно **R_4** представляет собой H), **R_6** представляет собой –H или галоген, а **R_2** представляет собой группу формулы:

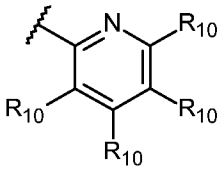

; 
; 
; 
;


; или 
; более предпочтительно **R_5** представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, а каждый из **R_4** и **R_6** представляет собой –H.

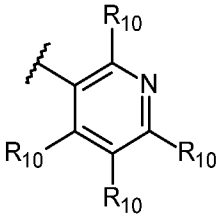
[128] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R_3** представляет собой –H, –CN, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил (предпочтительно **R_3**

представляет собой –H, –CN или C_1–C_3 алкил), **R_4** представляет собой –H или галоген (предпочтительно **R_4** представляет собой H), **R_6** представляет собой –H или галоген, а **R_5** представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил; предпочтительно **R_3** представляет собой –H или метил, каждый из **R_4** и **R_6** представляет собой –H, а **R_5** представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил.

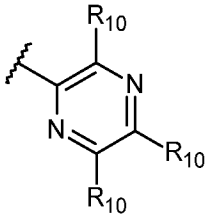
[129] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R_3** представляет собой –H, –CN, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил (предпочтительно **R_3** представляет собой –H, –CN или C_1–C_3 алкил), **R_4** представляет собой –H или галоген (предпочтительно **R_4** представляет собой H), **R_6** представляет собой –H или галоген, **R_5** представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, а **R_2** представляет собой группу формулы:



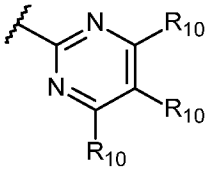
;



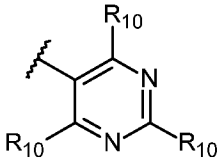
;



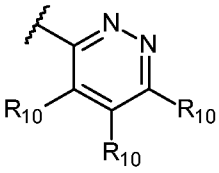
;



;



; или



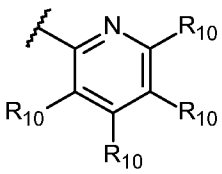
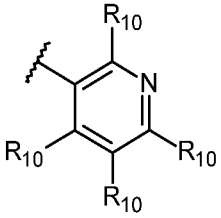
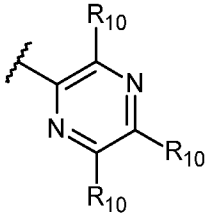
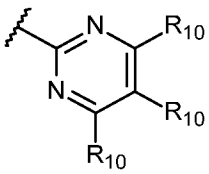
; или

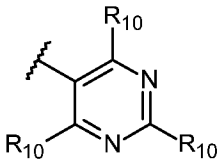
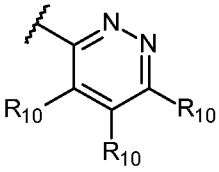
R_2 представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN;

более предпочтительно **R_3** представляет собой –H или метил, каждый из **R_4** и **R_6** представляет собой –H, а **R_5** представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил.

[130] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R_3** представляет собой –H, –CN, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил (предпочтительно **R_3** представляет собой –H, –CN или C_1–C_3 алкил), **R_4** представляет собой –H или галоген (предпочтительно **R_4**

представляет собой H), $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H или галоген, $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, а $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
;


; или 
; более предпочтительно $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H или метил, каждый из $\mathbf{R_4}$ и $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H, а $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил.

[131] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R** представляет собой –H.

[132] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_7}$ представляет собой –CN, C_1–C_6 алкил или C_1–C_6 галогеналкил; предпочтительно $\mathbf{R_7}$ представляет собой –N, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил; более предпочтительно $\mathbf{R_7}$ представляет собой –CN, метил или трифторметил.

[133] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_8}$ представляет собой –H.

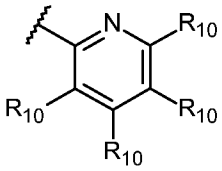
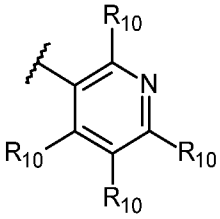
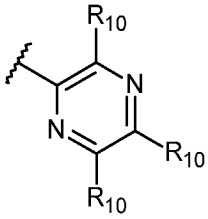
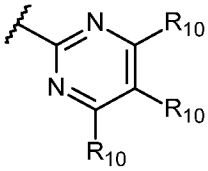
[134] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_7}$ представляет собой –CN, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, а **R** представляет собой –H. В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_7}$ представляет собой C_1–C_3 алкил (предпочтительно метил), а **R** представляет собой –H.

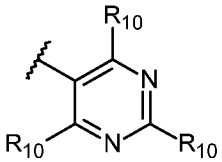
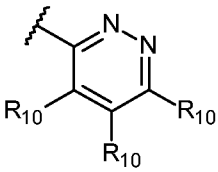
[135] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях каждый из $\mathbf{R_8}$ и **R** представляет собой –H.

[136] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_7}$ представляет собой –CN, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, а $\mathbf{R_8}$ представляет собой –H. В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_7}$ представляет собой C_1–C_3 алкил (предпочтительно метил), а $\mathbf{R_8}$ представляет собой –H.

[137] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_7}$ представляет собой –CN, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, а каждый из $\mathbf{R_8}$ и **R** представляет собой –H. В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_7}$ представляет собой C_1–C_3 алкил (предпочтительно метил), $\mathbf{R_8}$ и **R** представляют собой H.

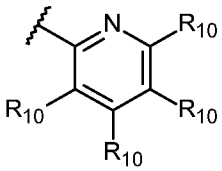
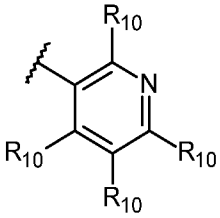
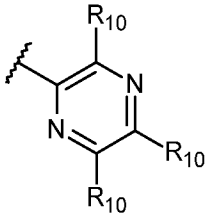
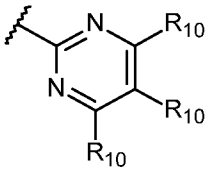
[138] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R**$_7$ представляет собой –CN, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, **R**$_8$ представляет собой –H, **R** представляет собой –H, а **R**$_2$ представляет собой группу формулы:

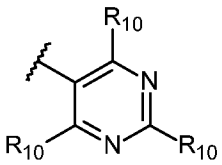
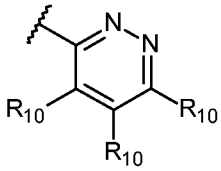

; 
; 
; 
;


; или 
; или

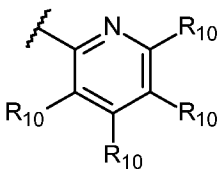
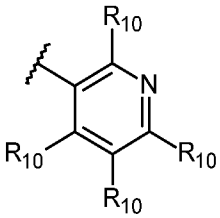
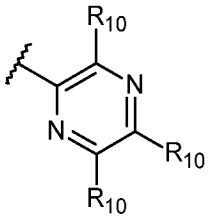
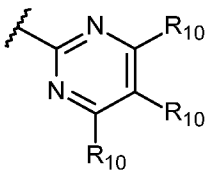
R$_2$ представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN.

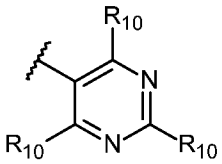
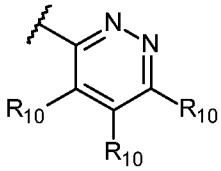
[139] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R**$_7$ представляет собой –CN, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, **R**$_8$ представляет собой –H, **R** представляет собой –H, а **R**$_2$ представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
;


; или 
.

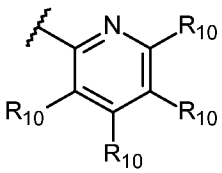
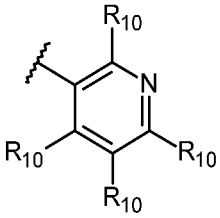
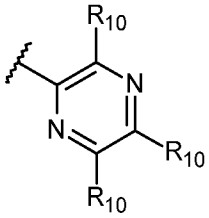
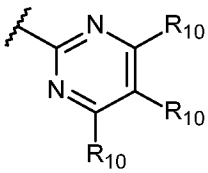
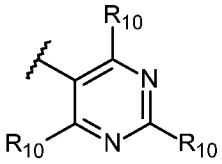
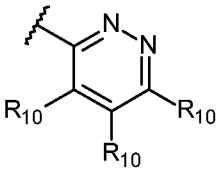
[140] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R**$_7$ представляет собой C_1–C_3 алкил (предпочтительно метил), **R**$_8$ представляет собой –H, **R** представляет собой –H, а **R**$_2$ представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
;


; или 
; или

R$_2$ представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN.

[141] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R**$_7$ представляет собой C_1–C_3 алкил (предпочтительно метил), **R**$_8$ представляет собой –H, **R** представляет собой –H, а **R**$_2$ представляет собой группу формулы:

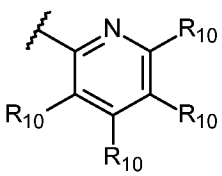
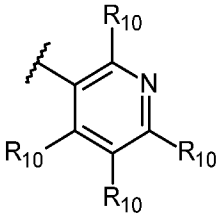
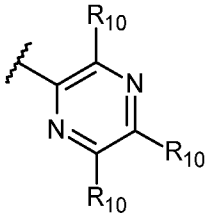
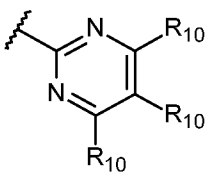

; 
; 
; 
; 
; или 
.

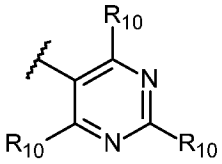
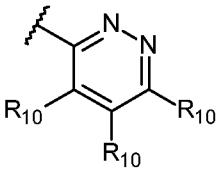
[142] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R**$_3$ представляет собой –H, –CN, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил (предпочтительно **R**$_3$ представляет собой –H, –CN или C_1–C_3 алкил), **R**$_7$ представляет собой –CN, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, а каждый из **R**$_8$ и **R** представляет собой –H. В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R**$_3$ представляет собой –H или метил, **R**$_7$ представляет собой C_1–C_3 алкил (предпочтительно метил), а каждый из **R**$_8$ и **R** представляют собой –H.

[143] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R**$_7$ представляет собой –CN, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, а каждый из **R**$_4$, **R**$_8$ и **R** представляет собой –H. В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R**$_7$ представляет собой C_1–C_3 алкил (предпочтительно метил), а каждый из **R**$_4$, **R**$_8$ и **R** представляет собой –H.

[144] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R**$_5$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, **R**$_7$ представляет собой –CN, метил или трифторметил, а каждый из **R**$_8$ и **R** представляет собой –H. В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R**$_5$ представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, **R**$_7$ представляет собой метил, а каждый из **R**$_8$ и **R** представляет собой –H.

[145] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R**$_3$ представляет собой –H, –CN, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил (предпочтительно **R**$_3$ представляет собой –H, –CN или C_1–C_3 алкил), **R**$_4$ представляет собой –H или галоген (предпочтительно **R**$_4$ представляет собой H), **R**$_6$ представляет собой –H или галоген, **R**$_5$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_6 алкил или C_1–C_6 галогеналкил, **R**$_7$ представляет собой –CN, метил или трифторметил, **R**$_8$ представляет собой –H, **R** представляет собой –H, а **R**$_2$ представляет собой группу формулы:

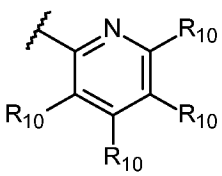
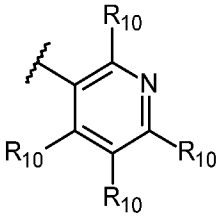
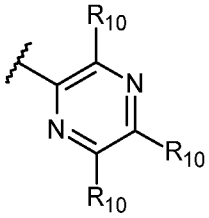
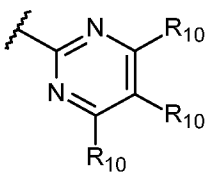

; 
; 
; 
;

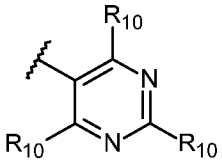
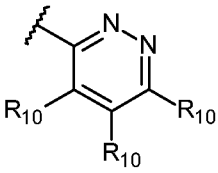

; или 
; или

R_2 представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN;

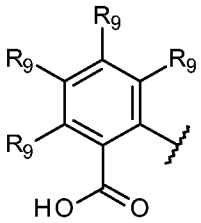
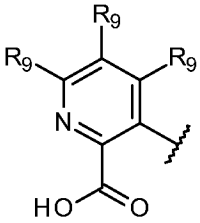
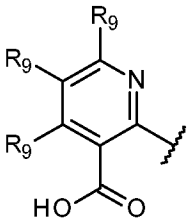
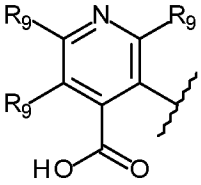
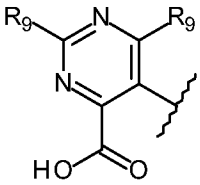
более предпочтительно **R_3** представляет собой –H или метил, каждый из **R_4** и **R_6** представляет собой –H, **R_5** представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, **R_7** представляет собой метил, а каждый из **R_8** и **R** представляет собой –H.

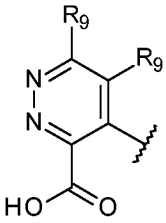
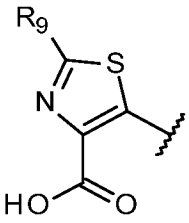
[146] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R_3** представляет собой –H, –CN, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил (предпочтительно **R_3** представляет собой –H, –CN или C_1–C_3 алкил), **R_4** представляет собой –H или галоген (предпочтительно **R_4** представляет собой H), **R_6** представляет собой –H или галоген, **R_5** представляет собой –H, галоген, C_1–C_6 алкил или C_1–C_6 галогеналкил, **R_7** представляет собой –CN, метил или трифторметил, **R_8** представляет собой –H, **R** представляет собой –H, а **R_2** представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
;

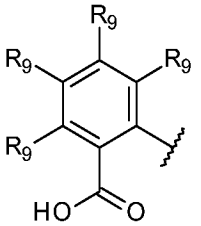
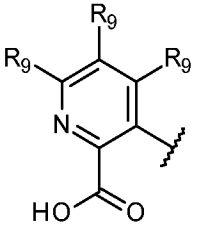
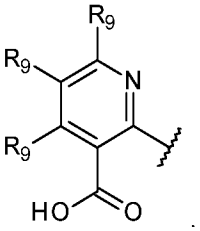
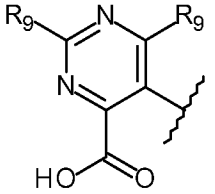
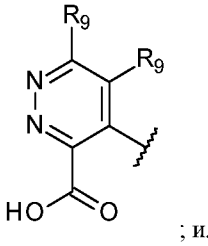

; или 
; более предпочтительно $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H или метил, каждый из $\mathbf{R_4}$ и $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H, $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, $\mathbf{R_7}$ представляет собой метил, а каждый из $\mathbf{R_8}$ и $\mathbf{R}$ представляет собой –H.

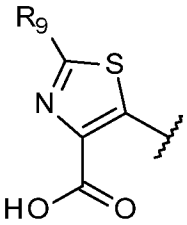
[147] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
; 
;


; или 
; причем каждый $\mathbf{R_9}$ независимо представляет собой –H, галоген, –CN, C_1–C_3 алкил, C_1–C_3 галогеналкил, C_1–C_3 алкокси или C_3–C_5 циклоалкил; предпочтительно каждый $\mathbf{R_9}$ независимо представляет собой –H, галоген, –CN, метил, трифторметил, метокси или циклопропил.

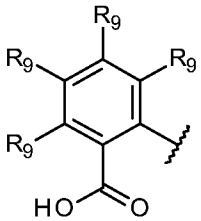
[148] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:

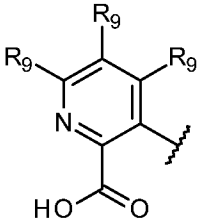

; 
; 
; 
; 
; или

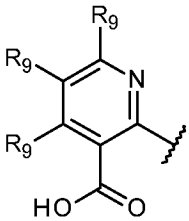


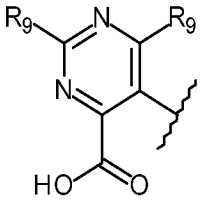
; причем каждый **R**$_9$ независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_6 алкил, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 алкокси или C_3–C_5 циклоалкил; предпочтительно каждый **R**$_9$ независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил, C_1–C_3 галогеналкил, C_1–C_3 алкокси или C_3–C_5 циклоалкил; более предпочтительно каждый **R**$_9$ независимо представляет собой –H, галоген, метил, трифторметил, метокси или циклопропил.

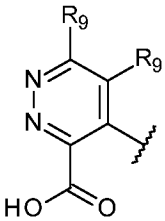
[149] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R**$_1$ представляет собой группу формулы:



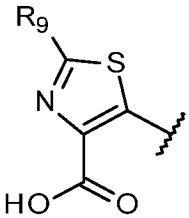
; 

; 

; 

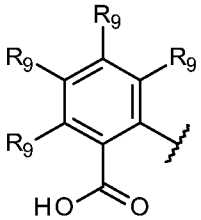
; 

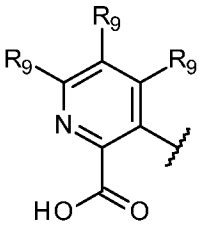
; или

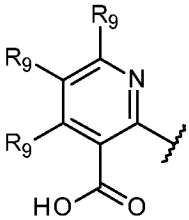


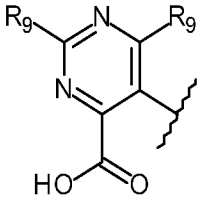
; причем каждый **R**$_9$ независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил, C_1–C_3 галогеналкил или C_3–C_5 циклоалкил; предпочтительно каждый **R**$_9$ независимо представляет собой –H, галоген, метил, трифторметил или циклопропил.

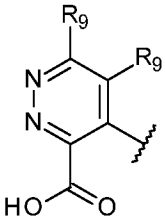
[150] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R**$_1$ представляет собой группу формулы:



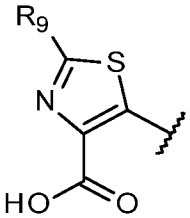
; 

; 

; 

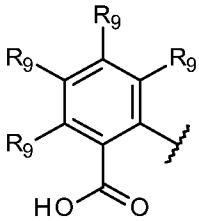
; 

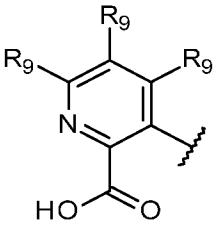
; или

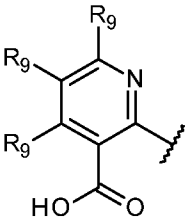


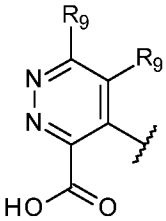
; причем каждый **R**$_9$ независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил; предпочтительно каждый **R**$_9$ независимо представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил.

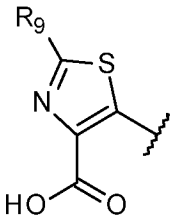
[151] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R**$_1$ представляет собой группу формулы:



; 

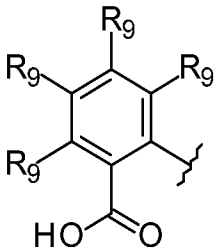
; 

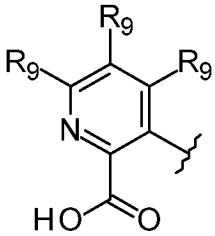
; 

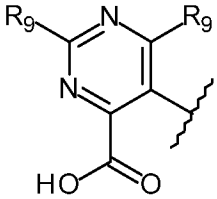
; или 

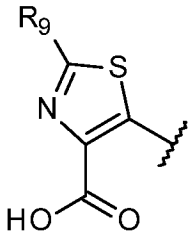
; причем каждый **R**$_9$ независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил; предпочтительно каждый **R**$_9$ независимо представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил.

[152] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R**$_1$ представляет собой группу формулы:



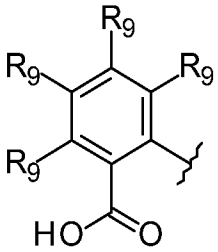
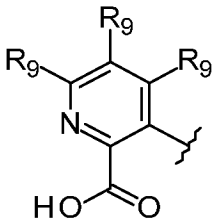
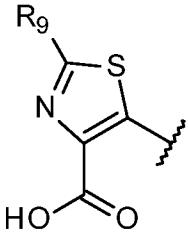
; 

; 

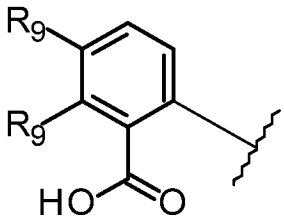
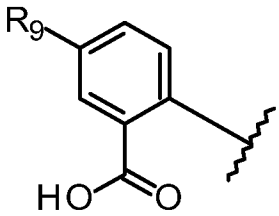
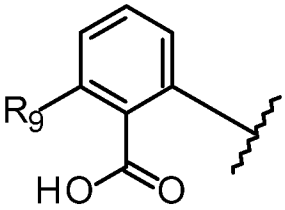
; или 

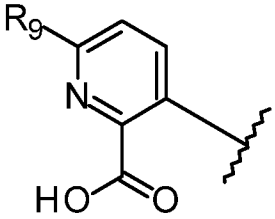
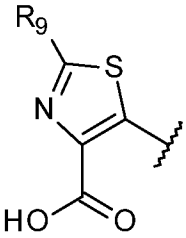
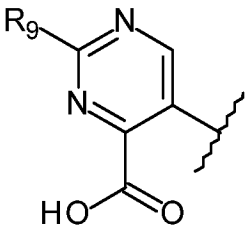
; причем каждый **R**$_9$ независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_6 алкил, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 алкокси или C_3–C_5 циклоалкил. Предпочтительно каждый **R**$_9$ независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил, C_1–C_3 галогеналкил или C_3–C_5 циклоалкил. Более предпочтительно каждый **R**$_9$ независимо представляет собой –H, галоген, метил, трифторметил или циклопропил.

[153] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R**$_1$ представляет собой группу формулы:

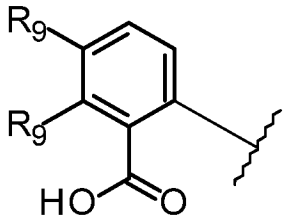
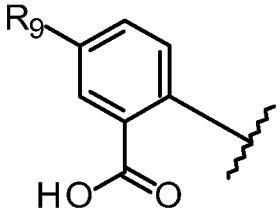
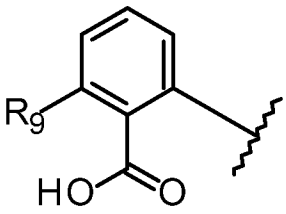

; 
; или 
; причем каждый **R**$_9$ независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_6 алкил, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 алкокси или C_3–C_5 циклоалкил. Предпочтительно каждый **R**$_9$ независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил. Более предпочтительно каждый **R**$_9$ независимо представляет собой –H, галоген или трифторметил.

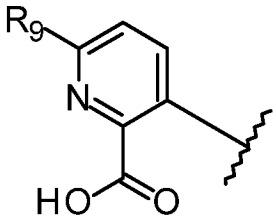
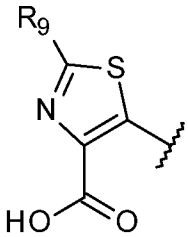
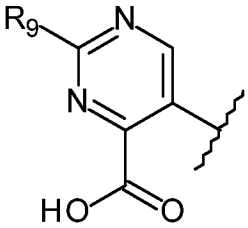
[154] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R**$_1$ представляет собой группу формулы


; 
; 
;

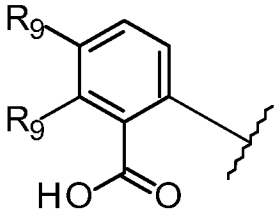

; 
; или 
; причем каждый **R**$_9$ независимо представляет собой –H, галоген, –CN, C_1–C_6 алкил, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 алкокси или C_3–C_5 циклоалкил; предпочтительно каждый **R**$_9$ независимо представляет собой –H, галоген, –CN, C_1–C_3 алкил, C_1–C_3 галогеналкил, C_1–C_3 алкокси или C_3–C_5 циклоалкил; более предпочтительно каждый **R**$_9$ независимо представляет собой –H, галоген, –CN, метил, трифторметил, метокси или циклопропил.

[155] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R**$_1$ представляет собой группу формулы

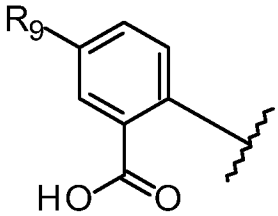

; 
; 
;


; 
; или 
; причем каждый **R**$_9$ независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_6 алкил, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 алкокси или C_3–C_5 циклоалкил; предпочтительно каждый **R**$_9$ независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил, C_1–C_3 галогеналкил, C_1–C_3 алкокси или C_3–C_5 циклоалкил; более предпочтительно каждый **R**$_9$ независимо представляет собой –H, галоген, метил, трифторметил, метокси или циклопропил.

[156] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R**$_1$ представляет собой группу формулы:

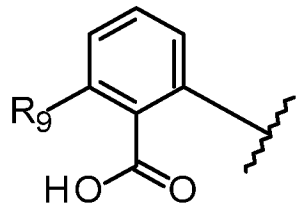

; причем каждый **R**$_9$ независимо представляет собой –H, галоген, –CN, C_1–C_3 алкил, C_1–C_3 галогеналкил или C_1–C_3 алкокси. Предпочтительно каждый **R**$_9$ независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил. Более предпочтительно каждый **R**$_9$ независимо представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил.

[157] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R**$_1$ представляет собой группу формулы:


; причем **R**$_9$ представляет собой –H, галоген, –CN, C_1–C_3 галогеналкил или C_1–C_3 алкокси. Предпочтительно **R**$_9$ представляет собой –H, галоген или C_1–C_3 галогеналкил. Более

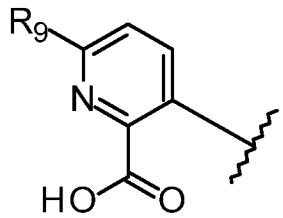
предпочтительно $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H или трифторметил.

[158] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:



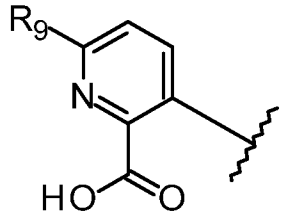
; причем $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H, галоген, –CN, C_1–C_3 галогеналкил или C_1–C_3 алкокси. Предпочтительно $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H, галоген или C_1–C_3 галогеналкил. Более предпочтительно $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H или галоген. Даже более предпочтительно $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H или фтор.

[159] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:



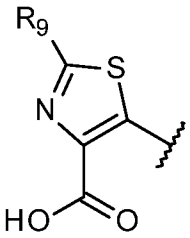
; причем $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H, галоген, –CN, C_1–C_3 алкил, C_1–C_3 галогеналкил, C_1–C_3 алкокси или C_3–C_5 циклоалкил. Предпочтительно $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил, C_1–C_3 галогеналкил или C_3–C_5 циклоалкил. Более предпочтительно $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H, галоген, метил, трифторметил или циклопропил.

[160] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:

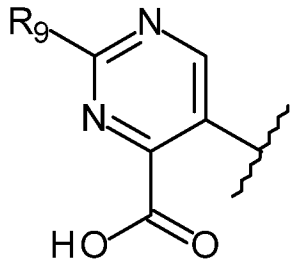


; причем $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H, галоген или C_1–C_3 галогеналкил. Предпочтительно $\mathbf{R_9}$ представляет собой галоген или трифторметил. Более предпочтительно $\mathbf{R_9}$ представляет собой хлор или трифторметил.

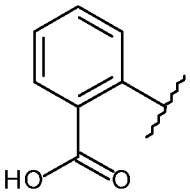
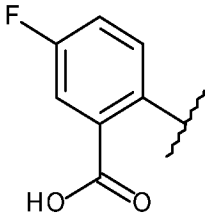
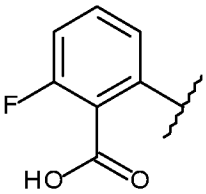
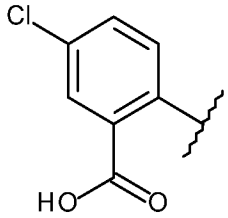
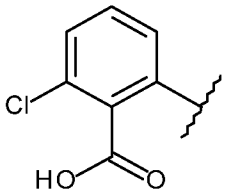
[161] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:

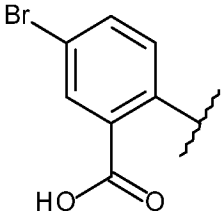
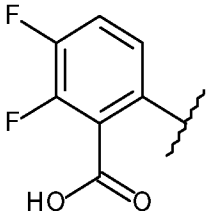
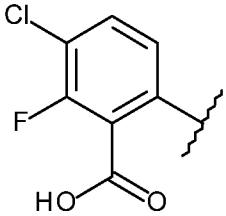
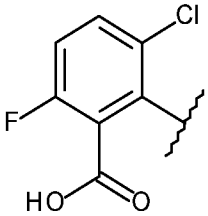

; причем **R**$_9$ представляет собой –H, галоген, –CN, C_1–C_6 алкил, C_1–C_6 галогеналкил или C_1–C_6 алкокси. Предпочтительно **R**$_9$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_6 алкил или C_1–C_6 галогеналкил. Более предпочтительно **R**$_9$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил.

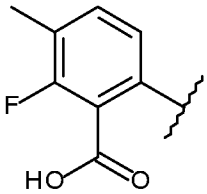
[162] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R**$_1$ представляет собой группу формулы:

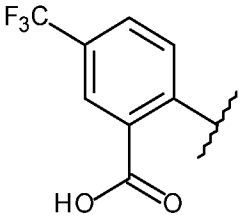

; причем **R**$_9$ представляет собой –H, галоген, –CN, C_1–C_3 алкил, C_1–C_3 галогеналкил, C_1–C_3 алкокси или C_3–C_5 циклоалкил. Предпочтительно **R**$_9$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил, C_1–C_3 галогеналкил или C_3–C_5 циклоалкил. Более предпочтительно **R**$_9$ представляет собой –H, галоген, метил, трифторметил или циклопропил.

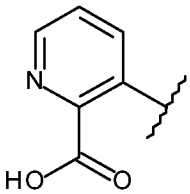
[163] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R**$_1$ представляет собой группу формулы:

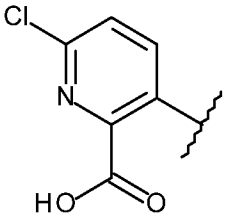

; 
; 
; 
; 
;

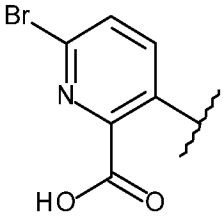

; 
; 
; 
;

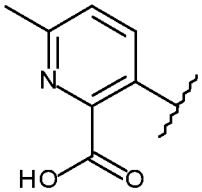


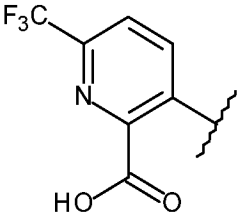
;


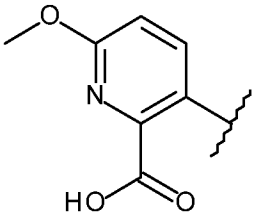
;


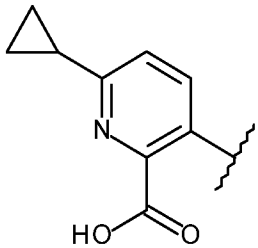
;


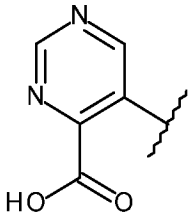
;


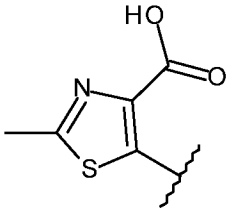
;


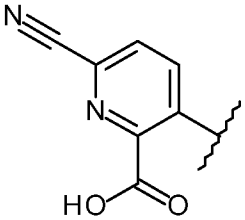
;


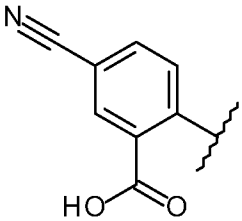
;


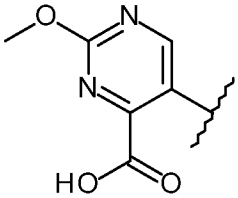
;


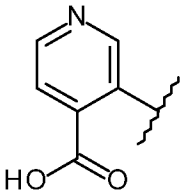
;


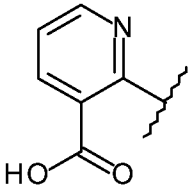
;


;


;


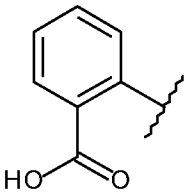
;


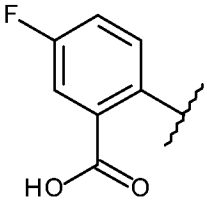
;


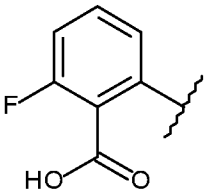
; или


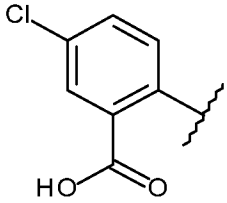
.

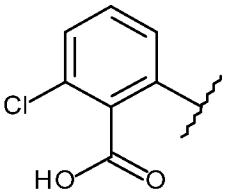
[164] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R**1 представляет собой группу формулы:

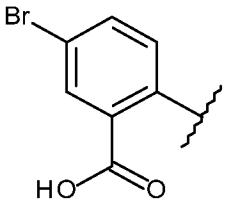


;


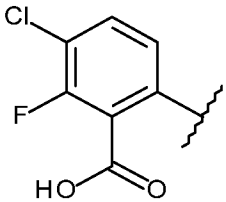
;


;


;


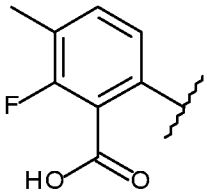
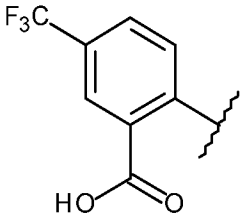
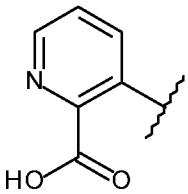
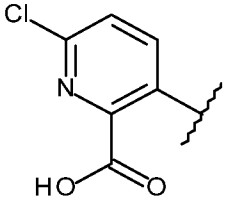
;


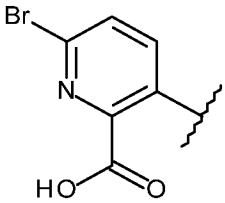
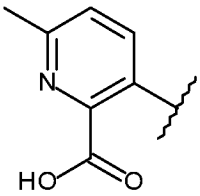
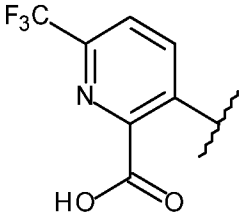
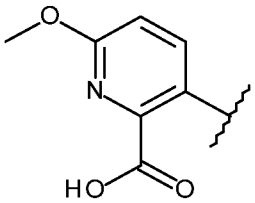
;

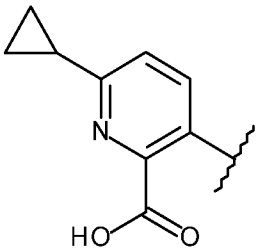
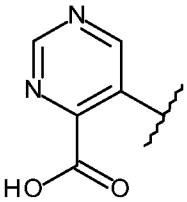
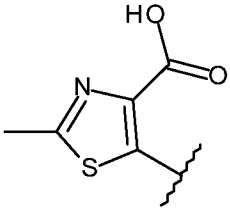
;


;

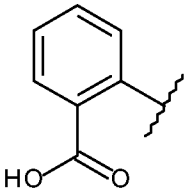
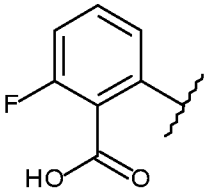
;

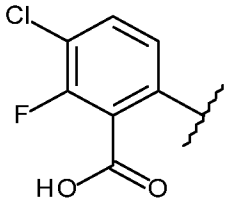

;

;

;

;

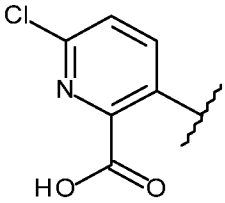

;

;

;

;


;

; или

.

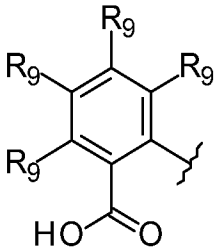
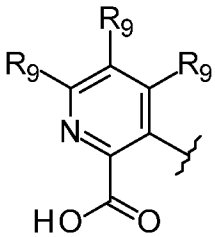
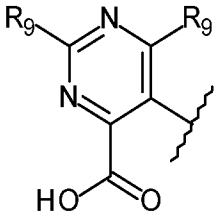
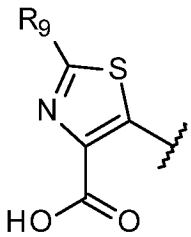
[165] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:


;

;

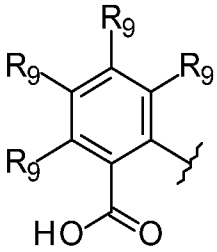
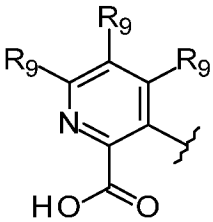
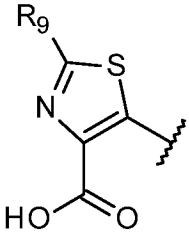
;

; или


.

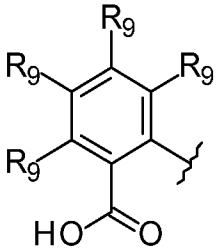
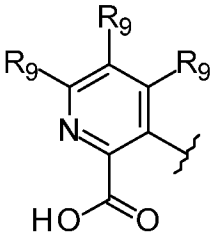
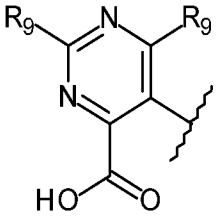
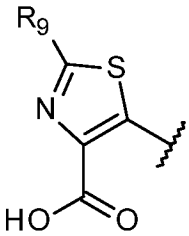
[166] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, –CN, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, $\mathbf{R_4}$ представляет собой –H или галоген, $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H или галоген, $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил и $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:


; 
; 
; или 
; причем каждый каждый $\mathbf{R_9}$ независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил, C_1–C_3 галогеналкил или C_3–C_5 циклоалкил. Более предпочтительно каждый $\mathbf{R_9}$ независимо представляет собой –H, галоген, метил, трифторметил или циклопропил. Предпочтительно $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, метил или трифторметил, $\mathbf{R_4}$ представляет собой –H или галоген, $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H или галоген, $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, а каждый $\mathbf{R_9}$ независимо представляет собой –H, галоген, метил, трифторметил или циклопропил.

[167] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, –CN или C_1–C_3 алкил, $\mathbf{R_4}$ представляет собой –H, $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H или галоген, $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил и $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:

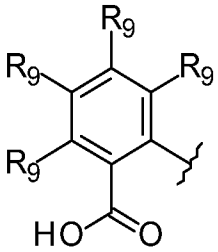
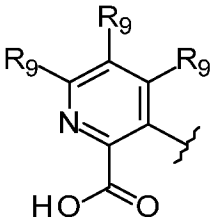
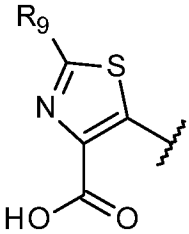

; 
; или 
; причем каждый $\mathbf{R_9}$ независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил. Предпочтительно $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H или метил, каждый из $\mathbf{R_4}$ и $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H, $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, а каждый $\mathbf{R_9}$ независимо представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил.

[168] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_7}$ представляет собой –CN, метил или трифторметил, каждый из $\mathbf{R_8}$, и $\mathbf{R}$ представляет собой –H, а $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:

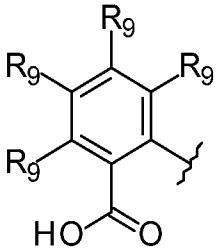
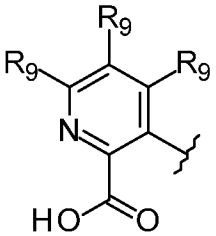
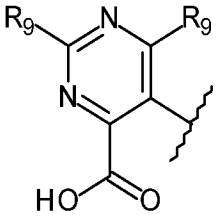
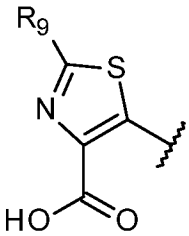

; 
; 
; или 
; причем каждый $\mathbf{R_9}$ независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил, C_1–C_3 галогеналкил или C_3–C_5

циклоалкил; более предпочтительно $\mathbf{R_7}$ представляет собой метил, каждый из $\mathbf{R_8}$ и **R** представляет собой –H, а каждый $\mathbf{R_9}$ независимо представляет собой –H, галоген, метил, трифторметил или циклопропил.

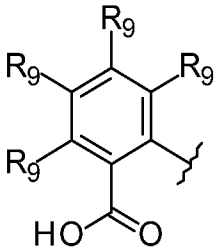
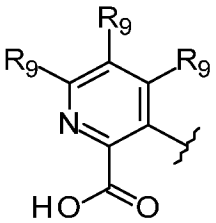
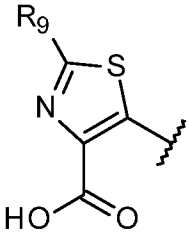
[169] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_7}$ представляет собой –CN, метил или трифторметил, каждый из $\mathbf{R_8}$, и **R** представляет собой –H, а $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:


; 
; или 
; причем каждый $\mathbf{R_9}$ независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил; более предпочтительно $\mathbf{R_7}$ представляет собой метил, каждый из $\mathbf{R_8}$ и **R** представляет собой –H, а каждый $\mathbf{R_9}$ независимо представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил.

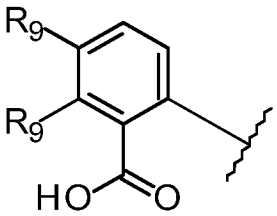
[170] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, –CN, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, $\mathbf{R_4}$ представляет собой –H или галоген, каждый из $\mathbf{R_8}$ и **R** представляет собой –H, $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H или галоген, $\mathbf{R_7}$ представляет собой –CN, метил или трифторметил и $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:


; 
; 
; или 
; причем каждый $\mathbf{R_9}$ независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил, C_1–C_3 галогеналкил или C_3–C_5 циклоалкил; более предпочтительно $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, метил или трифторметил, $\mathbf{R_4}$ представляет собой –H или галоген, $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H или галоген, каждый из $\mathbf{R_8}$ и **R** представляет собой –H, $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, $\mathbf{R_7}$ представляет собой метил, а каждый $\mathbf{R_9}$ независимо представляет собой –H, галоген, метил, трифторметил или циклопропил.

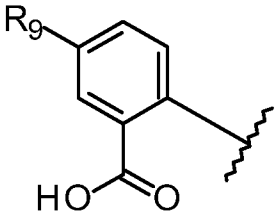
[171] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, –CN или C_1–C_3 алкил, каждый из $\mathbf{R_4}$, $\mathbf{R_6}$, $\mathbf{R_8}$ и **R** представляет собой –H, $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, $\mathbf{R_7}$ представляет собой –CN, метил или трифторметил, а $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:


; 
; или 
; причем каждый **R**$_9$ независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил; предпочтительно **R**$_3$ представляет собой –H или метил, каждый из **R**$_4$, **R**$_6$, **R**$_8$ и **R** представляет собой –H, **R**$_5$ представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, **R**$_7$ представляет собой метил, а каждый **R**$_9$ независимо представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил.

[172] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R**$_3$ представляет собой –H, –CN, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, **R**$_4$ представляет собой –H или галоген, каждый из **R**$_8$ и **R** представляет собой –H, **R**$_5$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, **R**$_6$ представляет собой –H или галоген, **R**$_7$ представляет собой –CN, метил или трифторметил и **R**$_1$ представляет собой группу формулы:

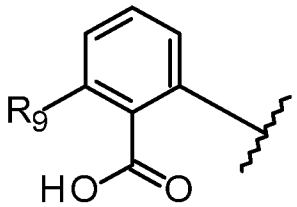

; причем каждый **R**$_9$ независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил; предпочтительно **R**$_3$ представляет собой –H, метил или трифторметил, **R**$_4$ представляет собой –H или галоген, **R**$_6$ представляет собой –H или галоген, каждый из **R**$_8$ и **R** представляет собой –H, **R**$_5$ представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, **R**$_7$ представляет собой метил, а каждый **R**$_9$ независимо представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил.

[173] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R**$_3$ представляет собой –H, –CN или C_1–C_3 алкил, каждый из **R**$_4$, **R**$_6$, **R**$_8$ и **R** представляет собой –H, **R**$_5$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, **R**$_7$ представляет собой –CN, метил или трифторметил, а **R**$_1$ представляет собой группу формулы:


; причем **R**$_9$ представляет собой –H, галоген или C_1–C_3 галогеналкил; предпочтительно **R**$_3$ представляет собой –H или метил, каждый из **R**$_4$, **R**$_6$, **R**$_8$ и **R** представляет собой –H, **R**$_5$

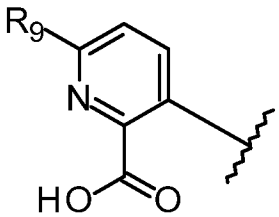
представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, $\mathbf{R_7}$ представляет собой метил, а $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H или трифторметил.

[174] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, –CN или C_1–C_3 алкил, каждый из $\mathbf{R_4}$, $\mathbf{R_6}$, $\mathbf{R_8}$ и **R** представляет собой –H, $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, $\mathbf{R_7}$ представляет собой –CN, метил или трифторметил, а $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:



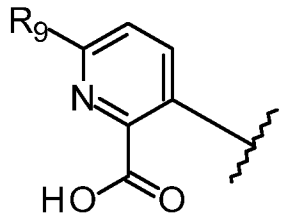
; причем $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H, галоген или C_1–C_3 галогеналкил; предпочтительно $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H или метил, каждый из $\mathbf{R_4}$, $\mathbf{R_6}$, $\mathbf{R_8}$ и **R** представляет собой –H, $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, $\mathbf{R_7}$ представляет собой метил, а $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H или галоген. Более предпочтительно $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H или фтор.

[175] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, –CN, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, $\mathbf{R_4}$ представляет собой –H или галоген, каждый из $\mathbf{R_8}$ и **R** представляет собой –H, $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H или галоген, $\mathbf{R_7}$ представляет собой –CN, метил или трифторметил и $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:



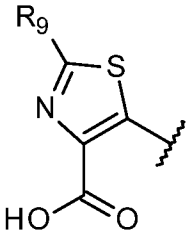
; причем $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил, C_1–C_3 галогеналкил или C_3–C_5 циклоалкил; предпочтительно $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, метил или трифторметил, $\mathbf{R_4}$ представляет собой –H или галоген, $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H или галоген, каждый из $\mathbf{R_8}$ и **R** представляет собой –H, $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, $\mathbf{R_7}$ представляет собой метил, а $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H, галоген, метил, трифторметил или циклопропил.

[176] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, –CN или C_1–C_3 алкил, каждый из $\mathbf{R_4}$, $\mathbf{R_6}$, $\mathbf{R_8}$ и **R** представляет собой –H, $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, $\mathbf{R_7}$ представляет собой –CN, метил или трифторметил, а $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:



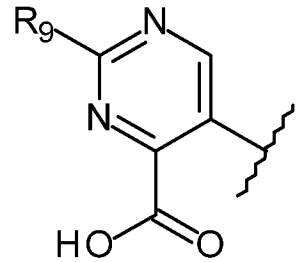
; причем $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H, галоген или C_1–C_3 галогеналкил; предпочтительно $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H или метил, каждый из $\mathbf{R_4}$, $\mathbf{R_6}$, $\mathbf{R_8}$ и **R** представляет собой –H, $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, $\mathbf{R_7}$ представляет собой метил, а $\mathbf{R_9}$ представляет собой галоген или трифторметил.

[177] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, –CN или C_1–C_3 алкил, каждый из $\mathbf{R_4}$, $\mathbf{R_6}$, $\mathbf{R_8}$ и **R** представляет собой –H, $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, $\mathbf{R_7}$ представляет собой –CN, метил или трифторметил, а $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:



; причем $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил; предпочтительно $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H или метил, каждый из $\mathbf{R_4}$, $\mathbf{R_6}$, $\mathbf{R_8}$ и **R** представляет собой –H, $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, $\mathbf{R_7}$ представляет собой метил, а $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил.

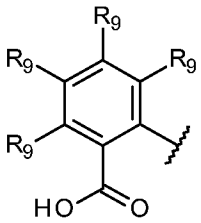
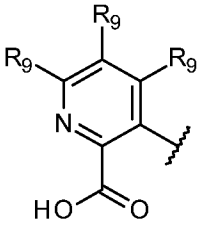
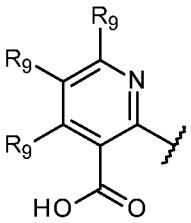
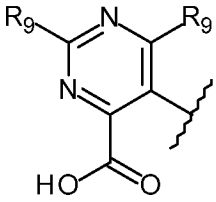
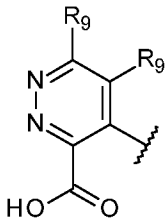
[178] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, –CN, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, $\mathbf{R_4}$ представляет собой –H или галоген, каждый из $\mathbf{R_8}$ и **R** представляет собой –H, $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H или галоген, $\mathbf{R_7}$ представляет собой –CN, метил или трифторметил и $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:

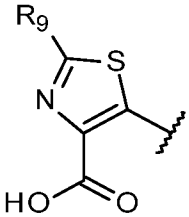


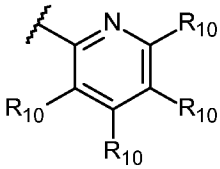
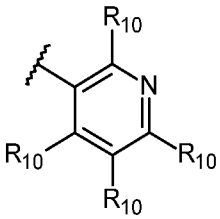
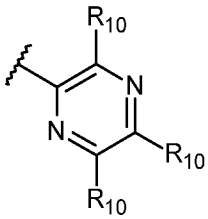
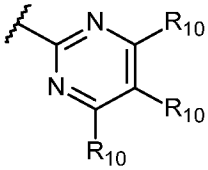
; причем $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил, C_1–C_3 галогеналкил или C_3–C_5 циклоалкил; предпочтительно $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, метил или трифторметил, $\mathbf{R_4}$ представляет собой –H или галоген, $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H или галоген, каждый из $\mathbf{R_8}$ и **R** представляет собой –H, $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, $\mathbf{R_7}$ представляет собой метил, а $\mathbf{R_9}$

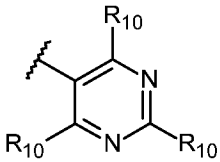
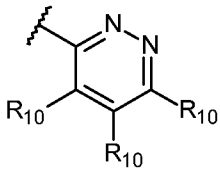
представляет собой –H, галоген, метил, трифторметил или циклопропил.

[179] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R_1** представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
; 
; или


; причем каждый **R_9** независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил, C_1–C_3 галогеналкил или C_3–C_5 циклоалкил, а **R_2** представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
;

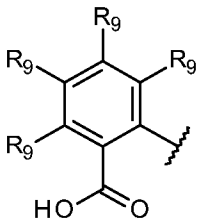
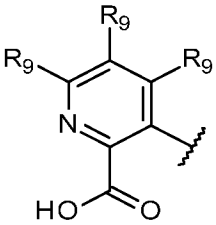
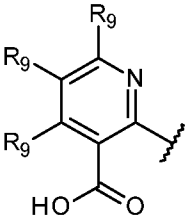
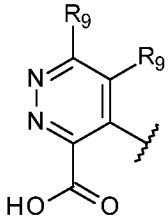
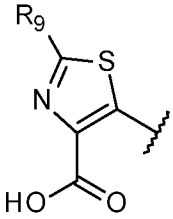

; или 
; или

R_2 представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно

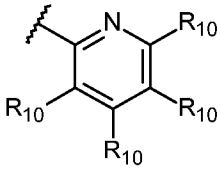
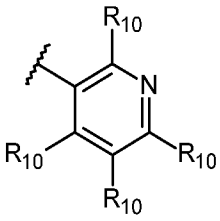
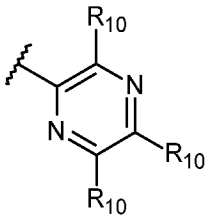
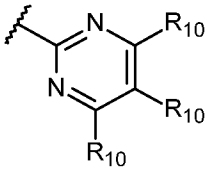
замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN;

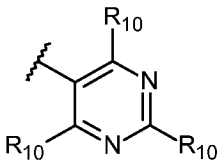
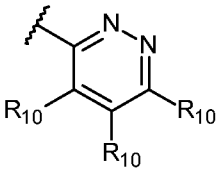
причем каждый $\mathbf{R_{10}}$ независимо представляет собой –H, –CN, галоген, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}–CO_2R_{11}$, необязательно замещенный C_1–C_6 алкил, необязательно замещенный C_3–C_5 циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, выбранный из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный гетероарил, выбранный из пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; и каждый $\mathbf{R_{11}}$ независимо представляет собой H или C_1–C_3 алкил.

[180] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
; или 
;

причем каждый $\mathbf{R_9}$ независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, а $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:

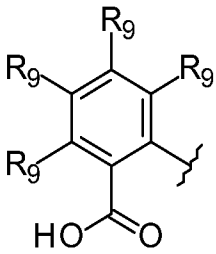
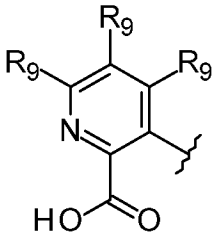
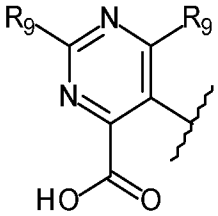
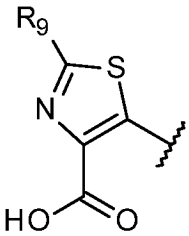

; 
; 
; 
;

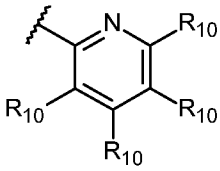
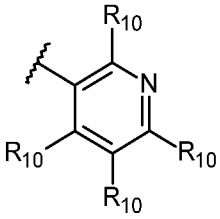
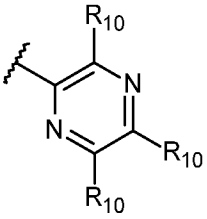
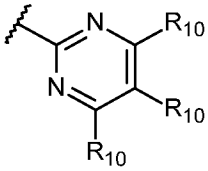

; или 
;

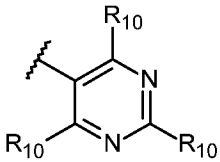
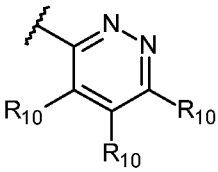
причем каждый $\mathbf{R_{10}}$ независимо представляет собой –H, –CN, галоген, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}–CO_2R_{11}$, необязательно замещенный C_1–C_6 алкил, необязательно замещенный C_3–C_5 циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, выбранный из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный гетероарил, выбранный из пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола,

оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; и каждый $\mathbf{R_{11}}$ независимо представляет собой H или C_1–C_3 алкил.

[181] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:


; 
; 
; или 
; причем каждый $\mathbf{R_9}$ независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_6 алкил, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 алкокси или C_3–C_5 циклоалкил, а $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:

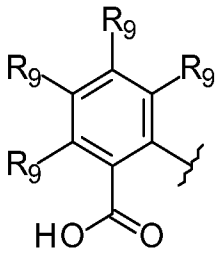
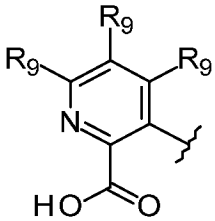
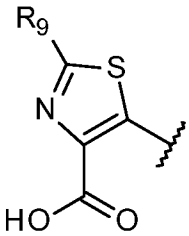

; 
; 
; 
;

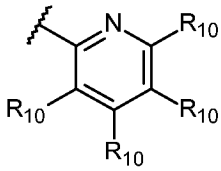
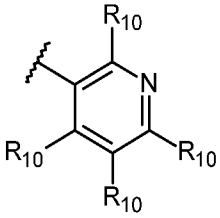
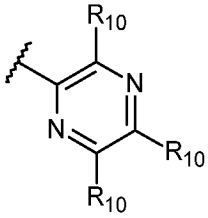
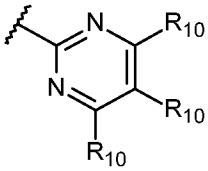

; или 
; или

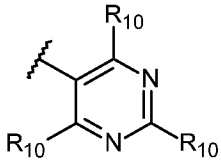
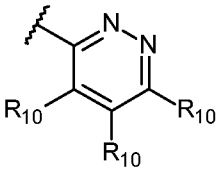
$\mathbf{R_2}$ представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из

необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $-NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; предпочтительно каждый $\mathbf{R_9}$ независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил. Наиболее предпочтительно каждый $\mathbf{R_9}$ независимо представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил.

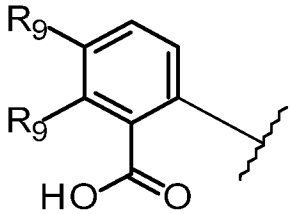
[182] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:

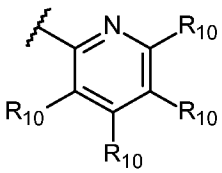
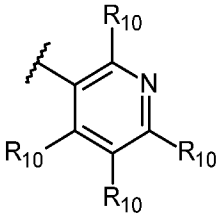
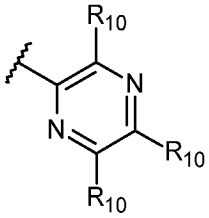
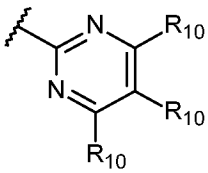

; 
; или 
; причем каждый $\mathbf{R_9}$ независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_6 алкил, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 алкокси или C_3–C_5 циклоалкил, а $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:

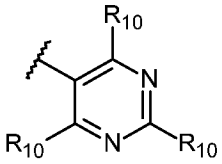
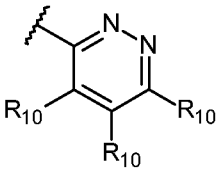

; 
; 
; 
;


; или 
; предпочтительно каждый $\mathbf{R_9}$ независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил. Наиболее предпочтительно каждый $\mathbf{R_9}$ независимо представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил.

[183] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:


; причем каждый $\mathbf{R_9}$ независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, а $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:

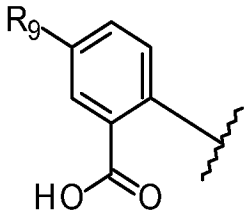

; 
; 
; 
;

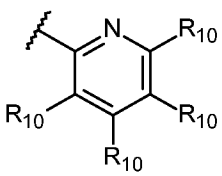
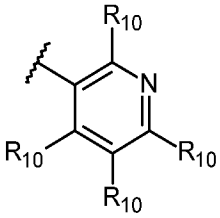
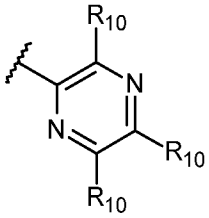
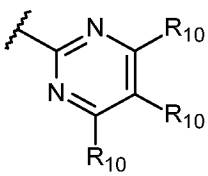

; или 
; или

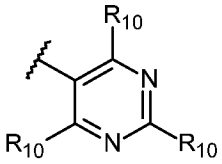
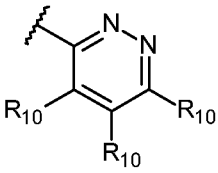
R_2 представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN;

предпочтительно каждый **R_9** независимо представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил.

[184] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R_1** представляет собой группу формулы:


; причем **R_9** представляет собой –H, галоген или C_1–C_3 галогеналкил, а **R_2** представляет собой группу формулы:

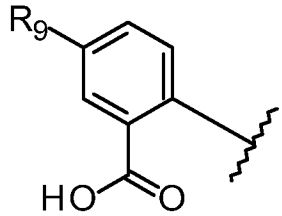

; 
; 
; 
;

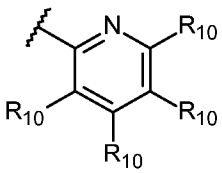
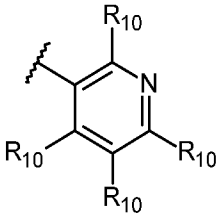
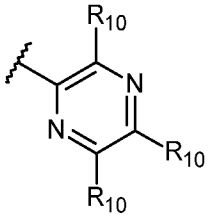

; или 
; или

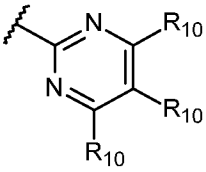
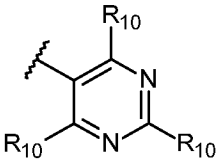
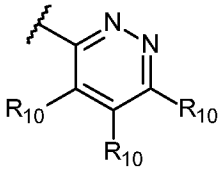
R₂ представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN;

предпочтительно **R₉** представляет собой –H или трифторметил.

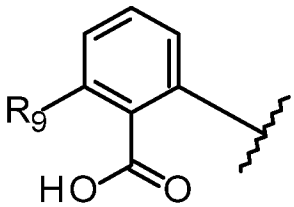
[185] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R₁** представляет собой группу формулы:

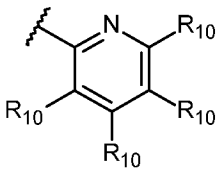
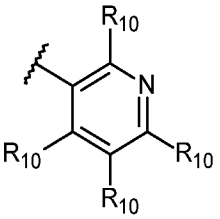
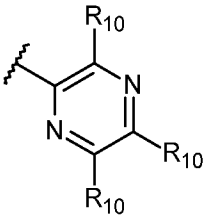
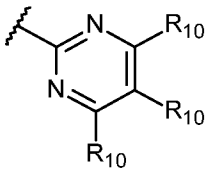

; причем **R₉** представляет собой –H, галоген или C_1–C_3 галогеналкил, а **R₂** представляет собой группу формулы:

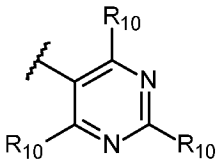
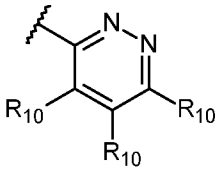

; 
; 
;


; 
; или 
; предпочтительно **R**$_9$ представляет собой –H или трифторметил.

[186] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R**$_1$ представляет собой группу формулы:


; причем **R**$_9$ представляет собой –H, галоген или C_1–C_3 галогеналкил, а **R**$_2$ представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
;

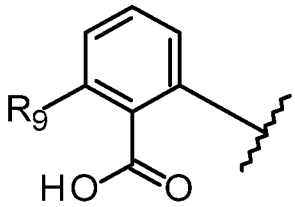

; или 
; или

R$_2$ представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила,

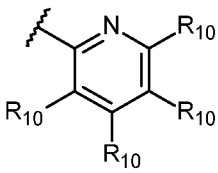
необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $-NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN;

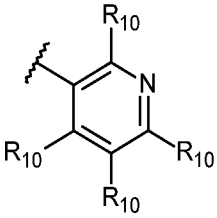
предпочтительно $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H или галоген.

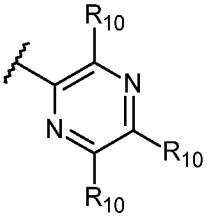
[187] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:

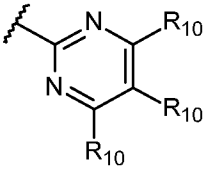


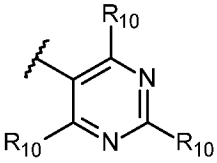
; причем $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H, галоген или C_1–C_3 галогеналкил, а $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:

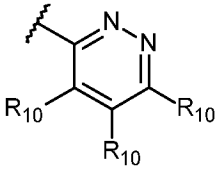


; 

; 

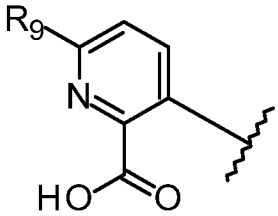
; 

; 

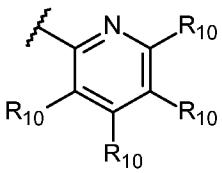
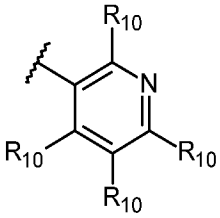
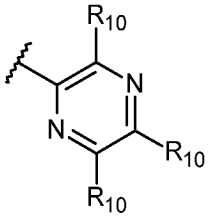
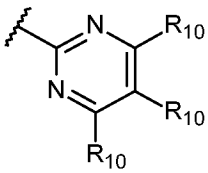
; или 

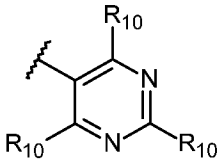
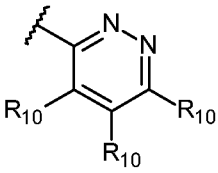
; предпочтительно $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H или галоген.

[188] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:



; причем $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил, C_1–C_3 галогеналкил или C_3–C_5 циклоалкил, а $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:

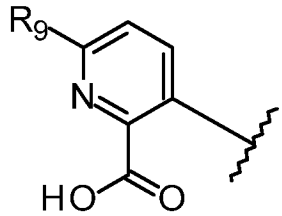

; 
; 
; 
;

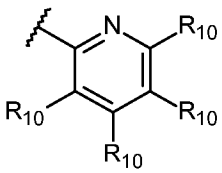
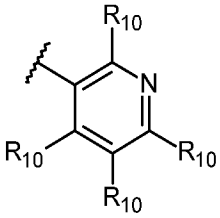
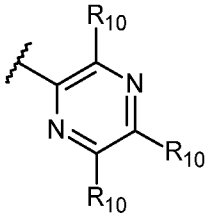
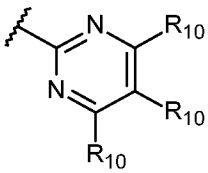

; или 
; или

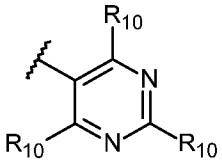
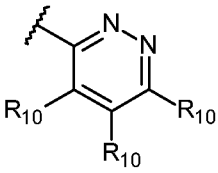
R₂ представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN;

предпочтительно **R₉** представляет собой –H, галоген, метил, трифторметил или циклопропил.

[189] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R₁** представляет собой группу формулы:

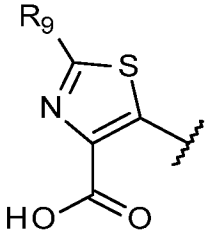

; причем **R₉** представляет собой галоген или C_1–C_3 галогеналкил, а **R₂** представляет собой группу формулы:

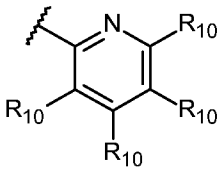
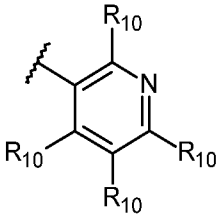
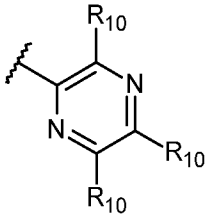
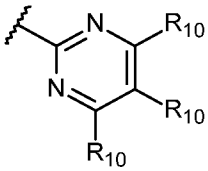

; 
; 
; 
;

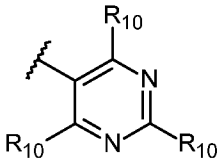
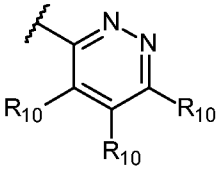

; или 
.

Предпочтительно **R**$_9$ представляет собой галоген или трифторметил. Более предпочтительно **R**$_9$ представляет собой хлор или трифторметил.

[190] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R**$_1$ представляет собой группу формулы:


; причем **R**$_9$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, а **R**$_2$ представляет собой группу формулы:

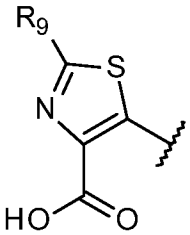

; 
; 
; 
;


; или 
; или

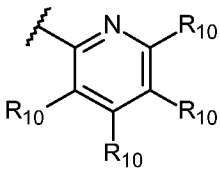
R$_2$ представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$,

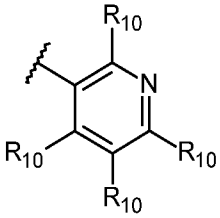
$-NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $-NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN.

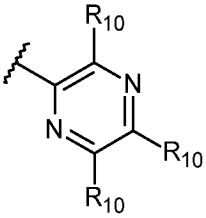
[191] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:

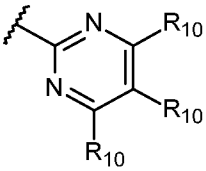


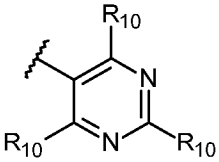
; причем $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, а $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:

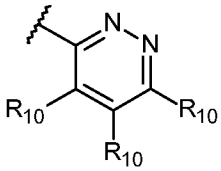


; 

; 

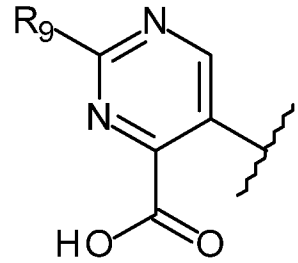


; 

; или 

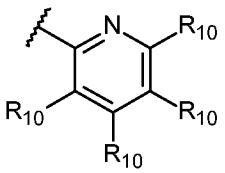
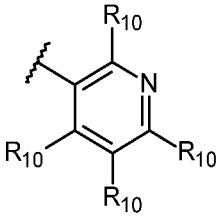
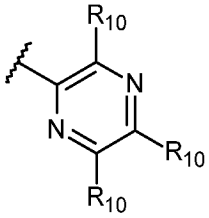
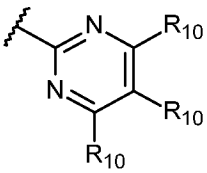
.

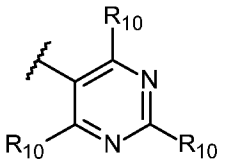
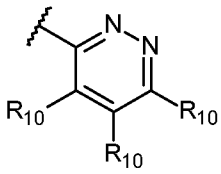
[192] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:



; причем $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил, C_1–C_3 галогеналкил

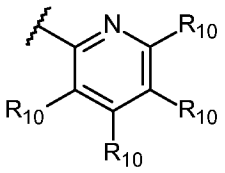
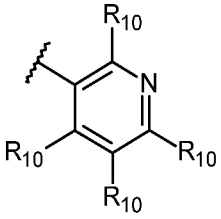
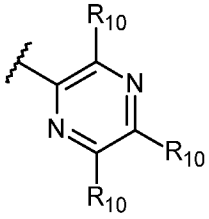
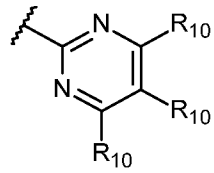
или C_3–C_5 циклоалкил, а **R_2** представляет собой группу формулы:

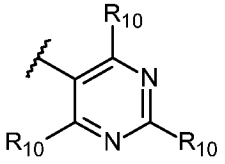
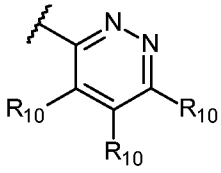

; 
; 
; 
;


; или 
; или

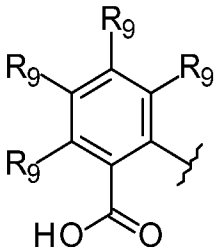
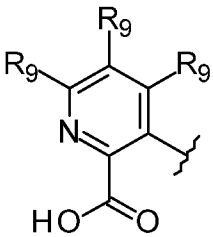
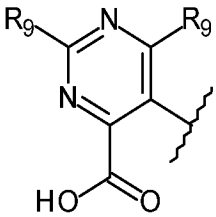
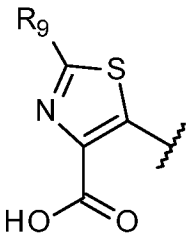
R_2 представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN.

[193] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R_2** представляет собой группу формулы:

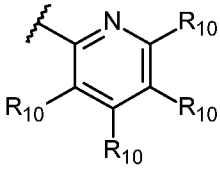
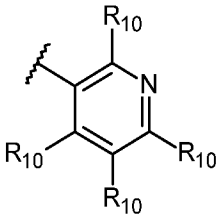
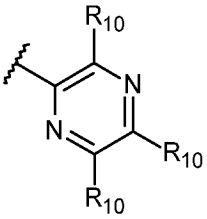
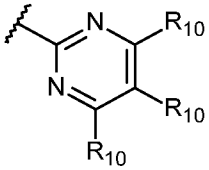

; 
; 
; 
;

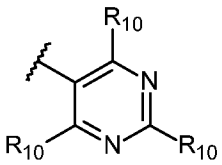
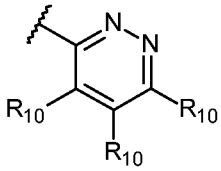

; или 
; или

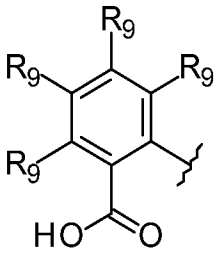
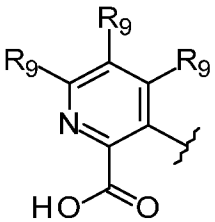
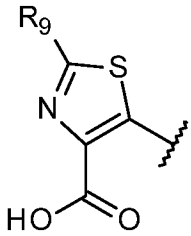
R_2 представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; **R_3** представляет собой –H, –CN, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, **R_4** представляет собой –H или галоген, **R_6** представляет собой –H или галоген, **R_5** представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, а **R_1** представляет собой группу формулы:


; 
; 
; или 
; причем каждый **R_9** независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил, C_1–C_3 галогеналкил или C_3–C_5 циклоалкил. Предпочтительно **R_3** представляет собой –H, метил или трифторметил, **R_4** представляет собой –H или галоген, **R_6** представляет собой –H или галоген, **R_5** представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, а каждый **R_9** независимо представляет собой –H, галоген, метил, трифторметил или циклопропил.

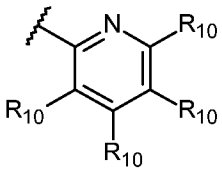
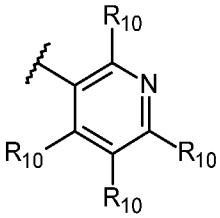
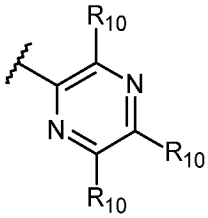
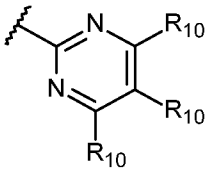
[194] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R_2** представляет собой группу формулы:

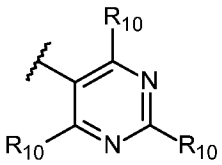
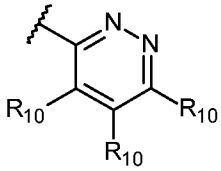

; 
; 
; 
;


; или 
; **R3** представляет собой –H, –CN или C_1–C_3 алкил, **R4** представляет собой –H, **R6** представляет собой –H или галоген, **R5** представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, а **R1** представляет собой группу формулы:


; 
; или 
; причем каждый **R9** независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил. Предпочтительно **R3** представляет собой –H или метил, каждый из **R4** и **R6** представляет собой –H, **R5** представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, а каждый **R9** независимо представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил.

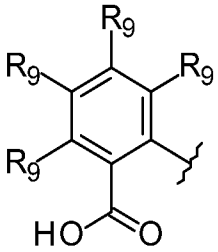
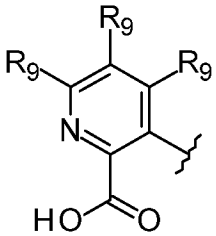
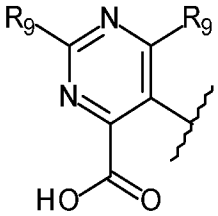
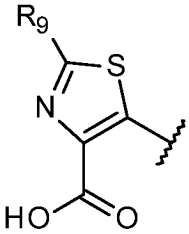
[195] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R2** представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
;

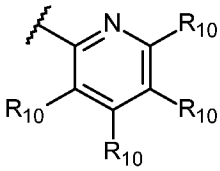
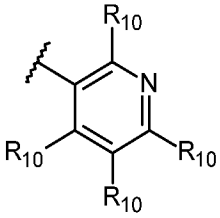
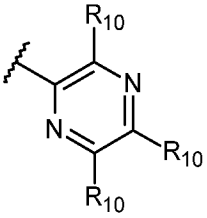
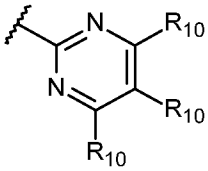

; или 
; или

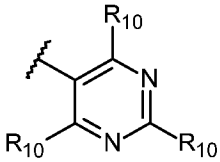
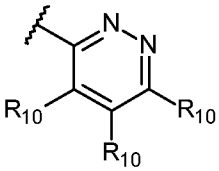
R2 представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно

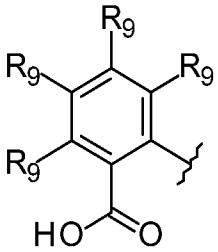
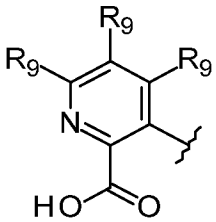
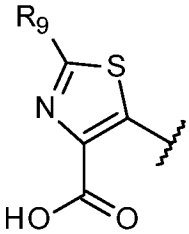
замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $-NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; $\mathbf{R_7}$ представляет собой –CN, метил или трифторметил, каждый из $\mathbf{R_8}$ и **R** представляет собой –H, а $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:


; 
; 
; или 
; причем каждый $\mathbf{R_9}$ независимо представляет собой –H, галоген, метил, C_1–C_3 галогеналкил или циклопропил.

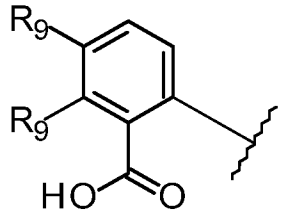
[196] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
;

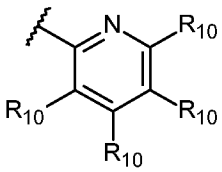

; или 
; $\mathbf{R_7}$ представляет собой –CN, метил или трифторметил, каждый из $\mathbf{R_8}$ и **R** представляет собой –H, а $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:


; 
; или 
; причем каждый $\mathbf{R_9}$ независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил.

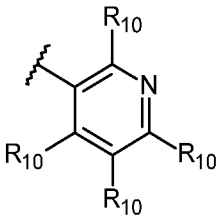
[197] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:



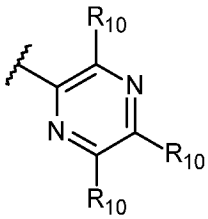
; причем каждый $\mathbf{R_9}$ независимо представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:



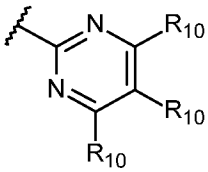
;



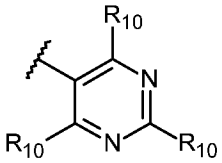
;



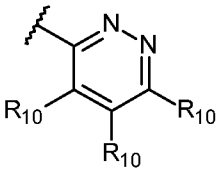
;



;



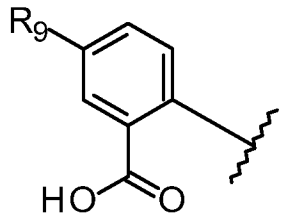
; или



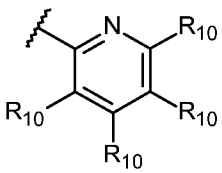
; или

$\mathbf{R_2}$ представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; $\mathbf{R_7}$ представляет собой C_1–C_3 алкил (предпочтительно метил), а каждый из $\mathbf{R_8}$ и $\mathbf{R}$ представляет собой –H.

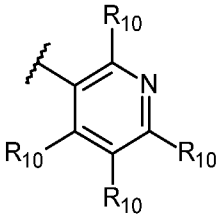
[198] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:



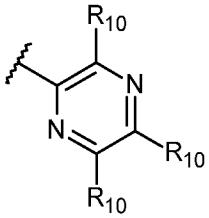
; причем $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H, галоген или трифторметил (предпочтительно $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H или трифторметил), $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:



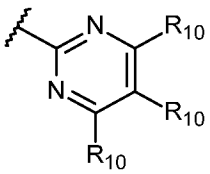
;



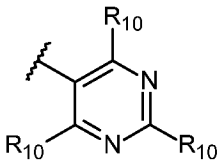
;



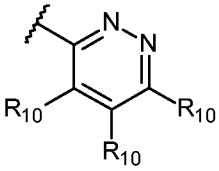
;



;



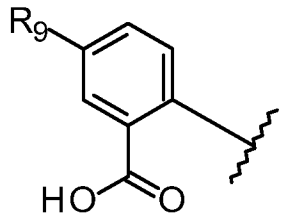
; или



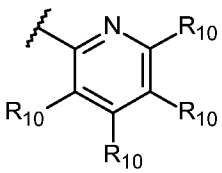
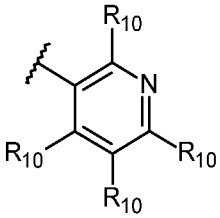
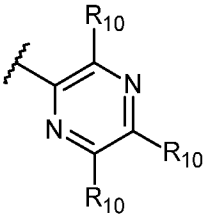
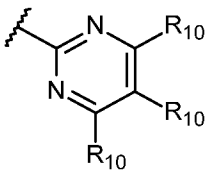
; или

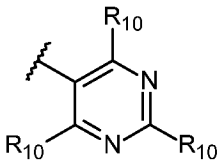
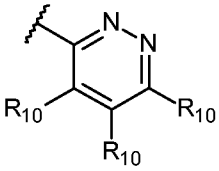
$\mathbf{R_2}$ представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; $\mathbf{R_7}$ представляет собой C_1–C_3 алкил (предпочтительно метил), а каждый из $\mathbf{R_8}$ и $\mathbf{R}$ представляет собой –H.

[199] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:

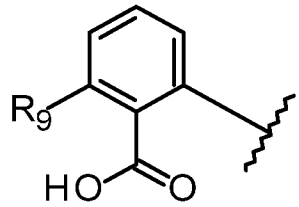


; причем $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H, галоген или трифторметил (предпочтительно $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H или трифторметил), $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:

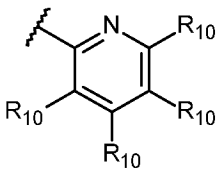
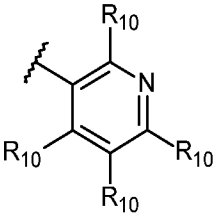
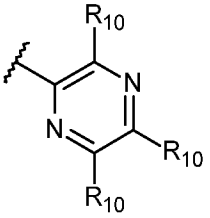
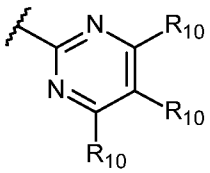

; 
; 
; 
;

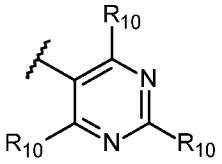
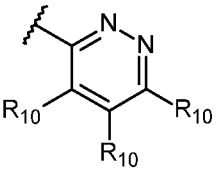

; или 
; $\mathbf{R_7}$ представляет собой C_1–C_3 алкил (предпочтительно метил), а каждый из $\mathbf{R_8}$ и $\mathbf{R}$ представляет собой –H.

[200] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:



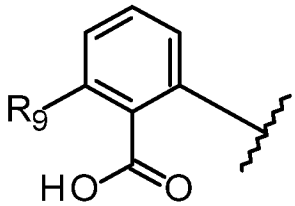
; причем $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H, галоген или трифторметил (предпочтительно $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H или галоген), $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
;

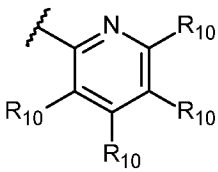

; или 
; или

R_2 представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; **R_7** представляет собой C_1–C_3 алкил (предпочтительно метил), а каждый из **R_8** и **R** представляет собой –H.

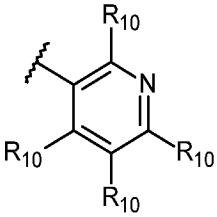
[201] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R_1** представляет собой группу формулы:



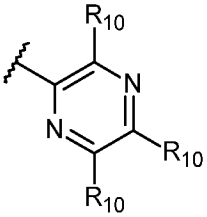
; причем **R_9** представляет собой –H, галоген или трифторметил (предпочтительно **R_9** представляет собой –H или галоген), **R_2** представляет собой группу формулы:



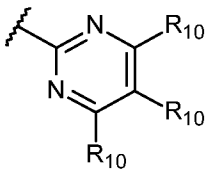
;



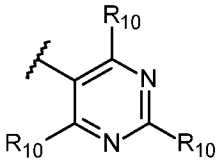
;



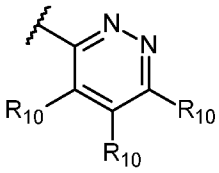
;



;

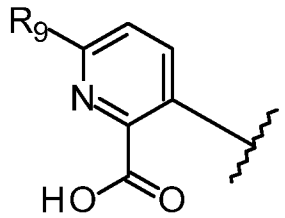


; или

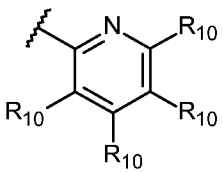
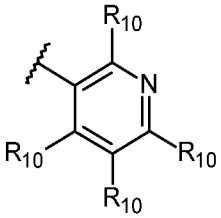
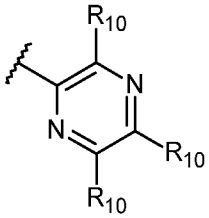
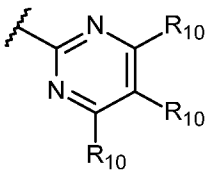


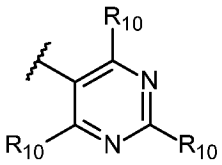
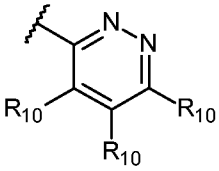
; **R_7** представляет собой C_1–C_3 алкил (предпочтительно метил), а каждый из **R_8** и **R** представляет собой –H.

[202] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R_1** представляет собой группу формулы:



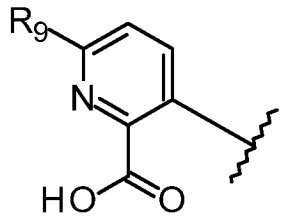
; причем $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H, галоген, метил, трифторметил или циклопропил, $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
;

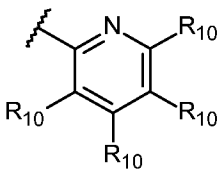
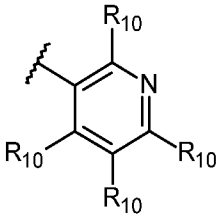
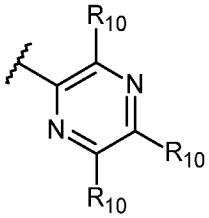
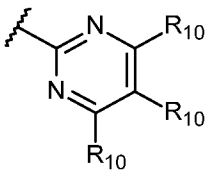

; или 
; или

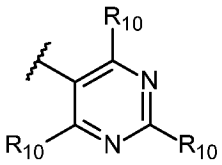
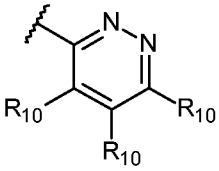
$\mathbf{R_2}$ представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; $\mathbf{R_7}$ представляет собой C_1–C_3 алкил (предпочтительно метил), а каждый из $\mathbf{R_8}$ и $\mathbf{R}$ представляет собой –H.

[203] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:

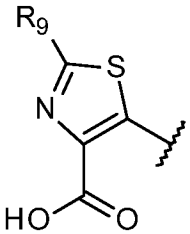


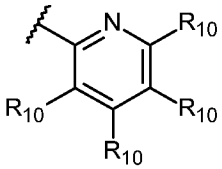
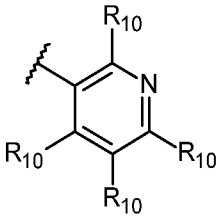
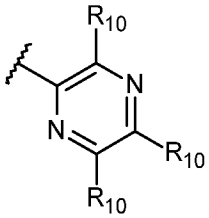
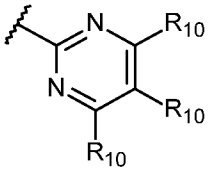
; причем **R**$_9$ представляет собой –H, галоген или трифторметил (предпочтительно **R**$_9$ представляет собой галоген или трифторметил), **R**$_2$ представляет собой группу формулы:

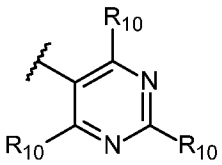
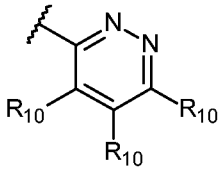

; 
; 
; 
;


; или 
; **R**$_7$ представляет собой C_1–C_3 алкил (предпочтительно метил), а каждый из **R**$_8$ и **R** представляет собой –H.

[204] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R**$_1$ представляет собой группу формулы:

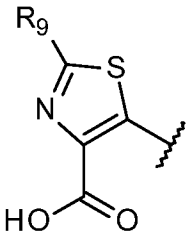

; причем **R**$_9$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, **R**$_2$ представляет собой группу формулы:

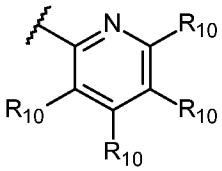
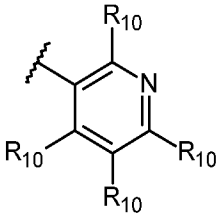
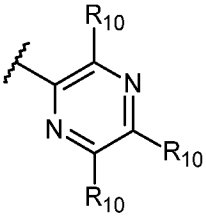
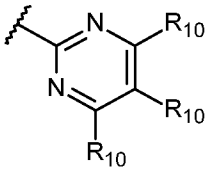

; 
; 
; 
;

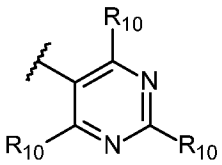
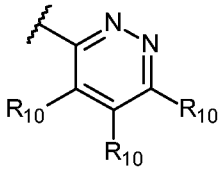

; или 
; или

R_2 представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; **R_7** представляет собой C_1–C_3 алкил (предпочтительно метил), а каждый из **R_8** и **R** представляет собой –H.

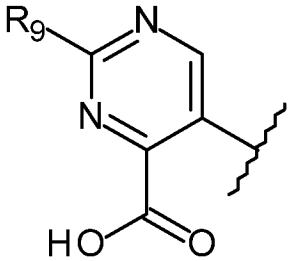
[205] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R_1** представляет собой группу формулы:

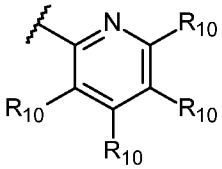
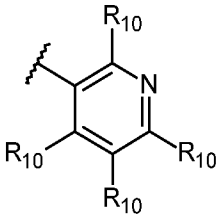
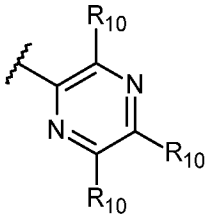
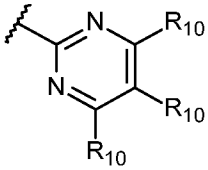

; причем **R_9** представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, **R_2** представляет собой группу формулы:

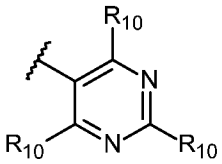
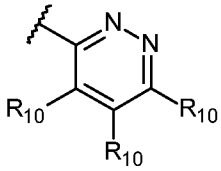

; 
; 
; 
;


; или 
; **R**$_7$ представляет собой C_1–C_3 алкил (предпочтительно метил), а каждый из **R**$_8$ и **R** представляет собой –H.

[206] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R**$_1$ представляет собой группу формулы:


; причем **R**$_9$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил, C_1–C_3 галогеналкил или C_3–C_5 циклоалкил, **R**$_2$ представляет собой группу формулы:

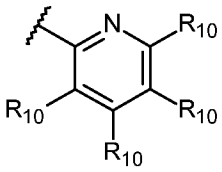
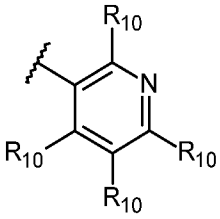
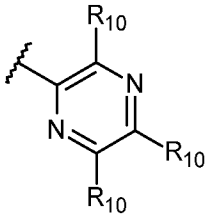
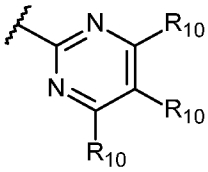

; 
; 
; 
;

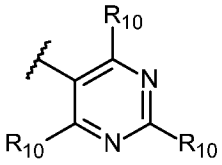
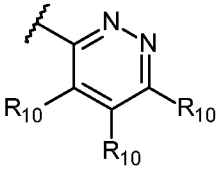

; или 
; или

R$_2$ представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно

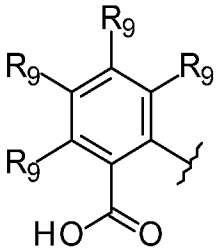
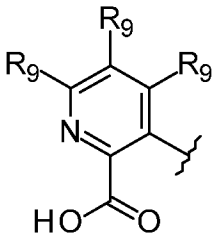
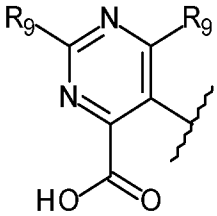
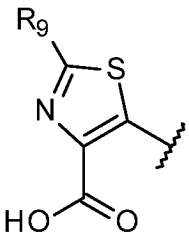
замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; $\mathbf{R_7}$ представляет собой C_1–C_3 алкил (предпочтительно метил), а каждый из $\mathbf{R_8}$ и **R** представляет собой –H.

[207] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:

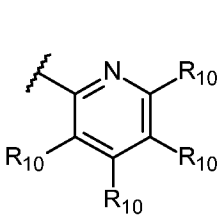
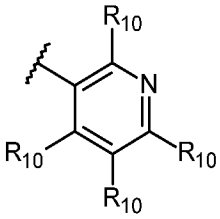
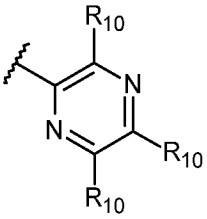
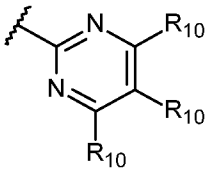

; 
; 
; 
;

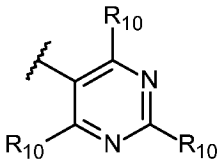
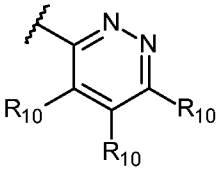

; или 
; или

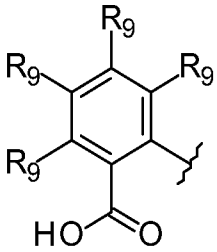
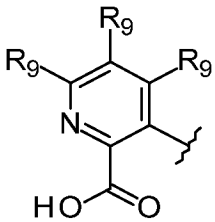
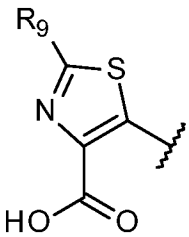
$\mathbf{R_2}$ представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, –CN или C_1–C_3 алкил, каждый из $\mathbf{R_4}$, $\mathbf{R_6}$, $\mathbf{R_8}$ и **R** представляет собой –H, $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, $\mathbf{R_7}$ представляет собой –CN, метил или трифторметил, а $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:


; 
; 
; или 
; причем каждый **R**$_9$ независимо представляет собой –H, галоген, метил, C_1–C_3 галогеналкил или циклопропил.

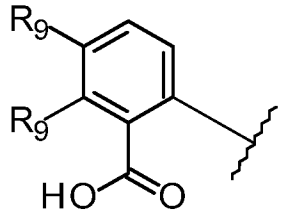
[208] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R**$_2$ представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
;

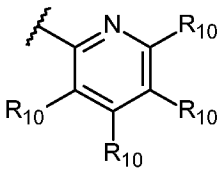

; или 
; **R**$_3$ представляет собой –H, –CN или C_1–C_3 алкил, каждый из **R**$_4$, **R**$_6$, **R**$_8$ и **R** представляет собой –H, **R**$_5$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, **R**$_7$ представляет собой –CN, метил или трифторметил, а **R**$_1$ представляет собой группу формулы:


; 
; или 
; причем каждый **R**$_9$ независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил.

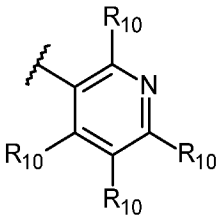
[209] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R**$_1$ представляет собой группу формулы:



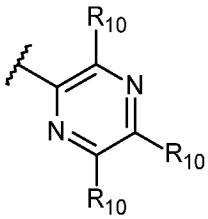
; причем каждый $\mathbf{R_9}$ независимо представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:



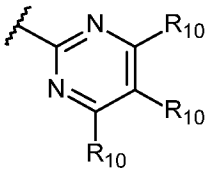
;



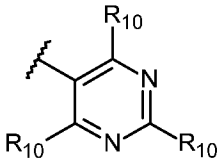
;



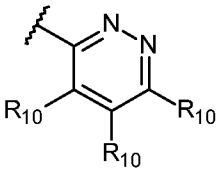
;



;



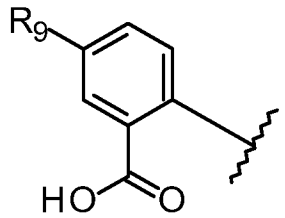
; или



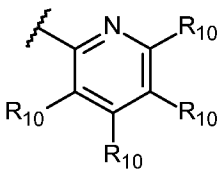
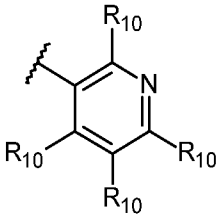
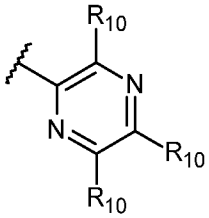
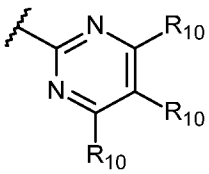
; или

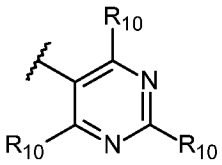
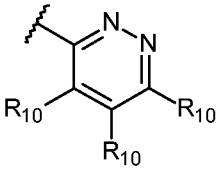
$\mathbf{R_2}$ представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, метил или трифторметил, $\mathbf{R_4}$ представляет собой –H или галоген, каждый из $\mathbf{R_8}$ и **R** представляет собой –H, $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H или галоген, а $\mathbf{R_7}$ представляет собой C_1–C_3 алкил (предпочтительно метил).

[210] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:



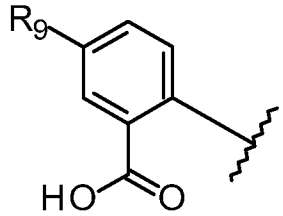
; причем $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H, галоген или трифторметил (предпочтительно $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H или трифторметил), $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
;

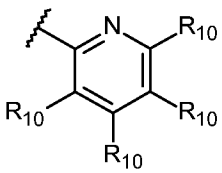

; или 
; или

$\mathbf{R_2}$ представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H или метил, каждый из $\mathbf{R_4}$, $\mathbf{R_6}$, $\mathbf{R_8}$ и **R** представляет собой –H, $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, а $\mathbf{R_7}$ представляет собой C_1–C_3 алкил (предпочтительно метил).

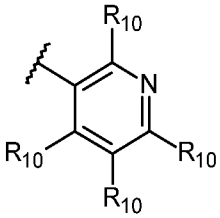
[211] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:



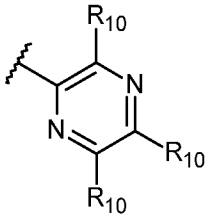
; причем **R**$_9$ представляет собой –H, галоген или трифторметил (предпочтительно **R**$_9$ представляет собой –H или трифторметил), **R**$_2$ представляет собой группу формулы:



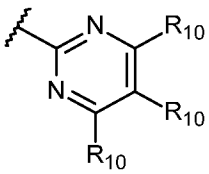
;



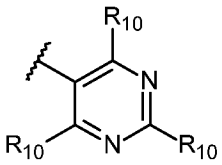
;



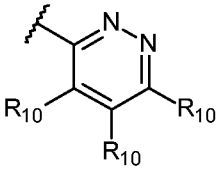
;



;

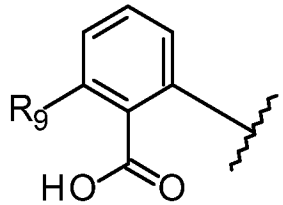


; или

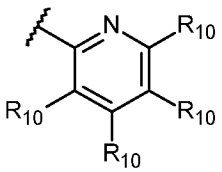


; **R**$_3$ представляет собой –H или метил, каждый из **R**$_4$, **R**$_6$, **R**$_8$ и **R** представляет собой –H, **R**$_5$ представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, а **R**$_7$ представляет собой C_1–C_3 алкил (предпочтительно метил).

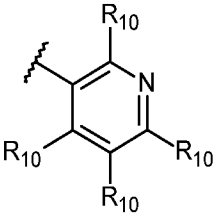
[212] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R**$_1$ представляет собой группу формулы:



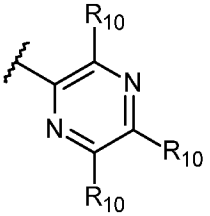
; причем **R**$_9$ представляет собой –H, галоген или трифторметил (предпочтительно **R**$_9$ представляет собой –H или галоген), **R**$_2$ представляет собой группу формулы:



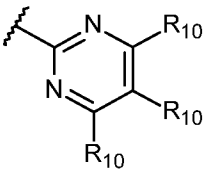
;



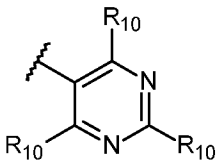
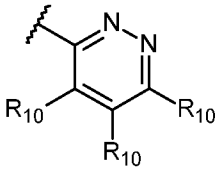
;



;

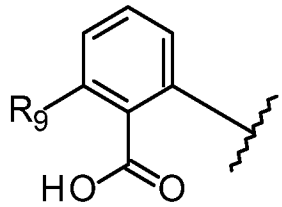


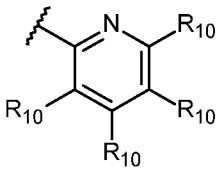
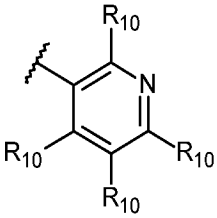
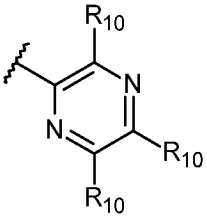
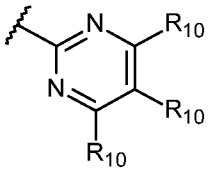
;

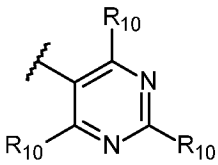
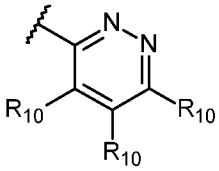

; или 
; или

R_2 представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; **R_3** представляет собой –H или метил, каждый из **R_4**, **R_6**, **R_8** и **R** представляет собой –H, **R_5** представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, а **R_7** представляет собой C_1–C_3 алкил (предпочтительно метил).

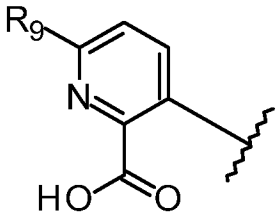
[213] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R_1** представляет собой группу формулы:

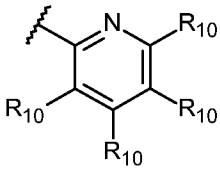
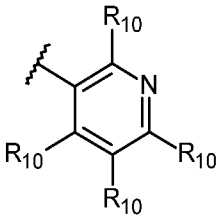
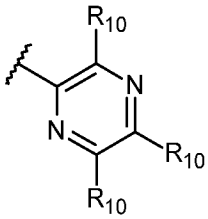
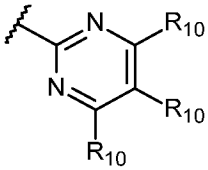

; причем **R_9** представляет собой –H, галоген или трифторметил (предпочтительно **R_9** представляет собой –H или галоген), **R_2** представляет собой группу формулы:

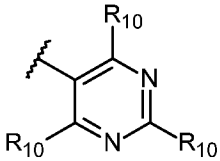
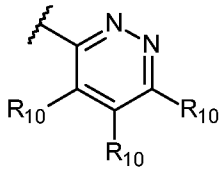

; 
; 
; 
;


; или 
; **R**$_3$ представляет собой –H или метил, каждый из **R**$_4$, **R**$_6$, **R**$_8$ и **R** представляет собой –H, **R**$_5$ представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, а **R**$_7$ представляет собой C_1–C_3 алкил (предпочтительно метил).

[214] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R**$_1$ представляет собой группу формулы:


; причем **R**$_9$ независимо представляет собой –H, галоген, метил, трифторметил или циклопропил, **R**$_2$ представляет собой группу формулы:

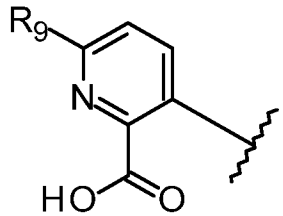

; 
; 
; 
;


; или 
; или

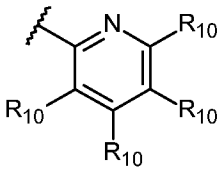
R$_2$ представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно

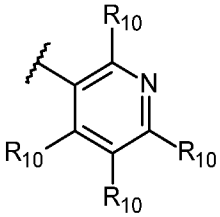
замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $-NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, метил или трифторметил, $\mathbf{R_4}$ представляет собой –H или галоген, каждый из $\mathbf{R_8}$ и **R** представляет собой –H, $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H или галоген, а $\mathbf{R_7}$ представляет собой C_1–C_3 алкил (предпочтительно метил).

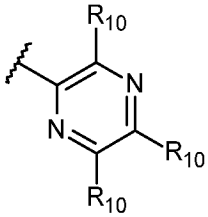
[215] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:

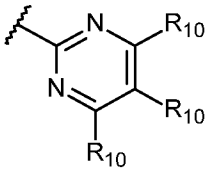


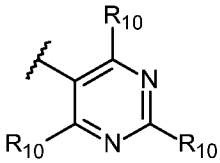
; причем $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H, галоген или трифторметил (предпочтительно $\mathbf{R_9}$ представляет собой галоген или трифторметил), $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:

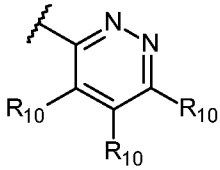


; 

; 

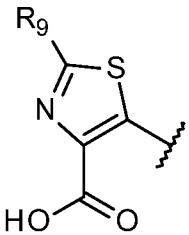
; 

; 

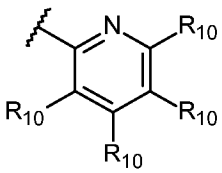
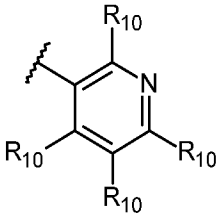
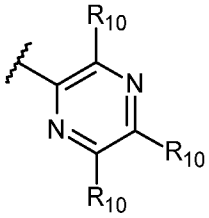
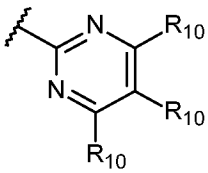
; или 

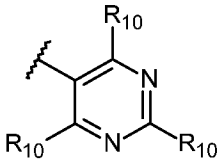
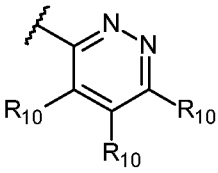
; $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H или метил, каждый из $\mathbf{R_4}$, $\mathbf{R_6}$, $\mathbf{R_8}$ и **R** представляет собой –H, $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, а $\mathbf{R_7}$ представляет собой C_1–C_3 алкил (предпочтительно метил).

[216] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:



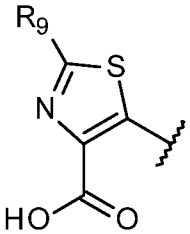
; причем $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:

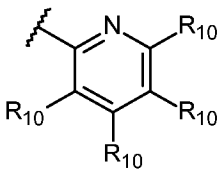
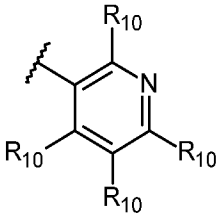
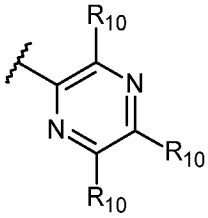
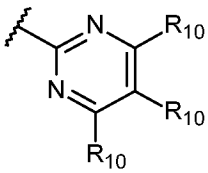

; 
; 
; 
;

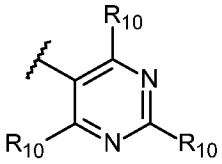
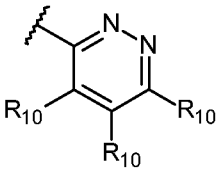

; или 
; или

R_2 представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; **R_3** представляет собой –H или метил, каждый из **R_4**, **R_6**, **R_8** и **R** представляет собой –H, **R_5** представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, а **R_7** представляет собой C_1–C_3 алкил (предпочтительно метил).

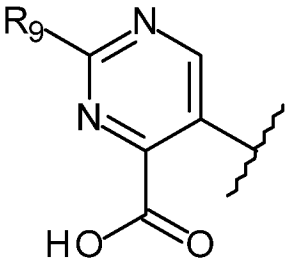
[217] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R_1** представляет собой группу формулы:

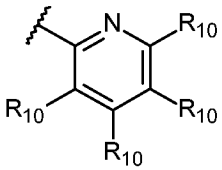
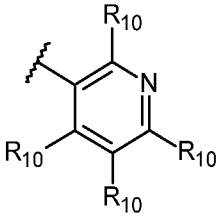
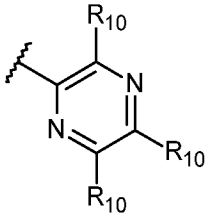
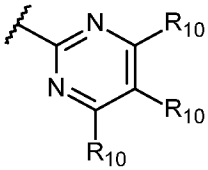

; причем **R_9** представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, **R_2** представляет собой группу формулы:

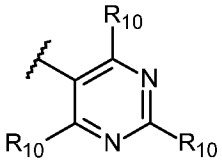
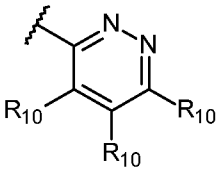

; 
; 
; 
;


; или 
; **R**$_3$ представляет собой –H или метил, каждый из **R**$_4$, **R**$_6$, **R**$_8$ и **R** представляет собой –H, **R**$_5$ представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, а **R**$_7$ представляет собой C_1–C_3 алкил (предпочтительно метил).

[218] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях **R**$_1$ представляет собой группу формулы:


; причем каждый **R**$_9$ независимо представляет собой –H, галоген, метил, трифторметил или циклопропил, **R**$_2$ представляет собой группу формулы:

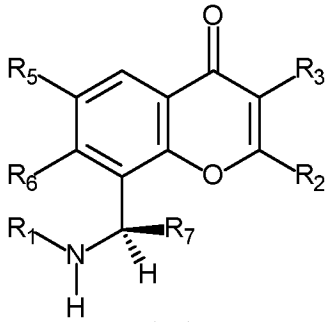

; 
; 
; 
;


; или 
; или

R$_2$ представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN,

галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, метил или трифторметил, $\mathbf{R_4}$ представляет собой –H или галоген, каждый из $\mathbf{R_8}$ и **R** представляет собой –H, $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H или галоген, а $\mathbf{R_7}$ представляет собой C_1–C_3 алкил (предпочтительно метил).

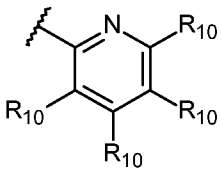
[219] В дополнительном аспекте соединения формулы (I) или (II) имеют формулу (III) или ее фармацевтически приемлемые соли:

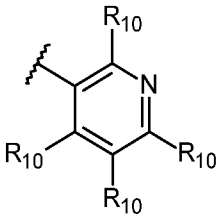


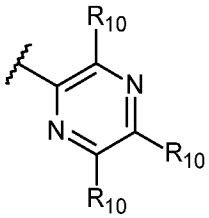
(III)

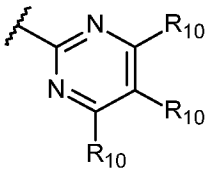
причем $\mathbf{R_1}$, $\mathbf{R_2}$, $\mathbf{R_3}$, $\mathbf{R_5}$, $\mathbf{R_6}$ и $\mathbf{R_7}$ соответствуют изложению сущности изобретения для формулы (I) выше.

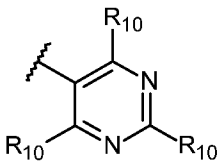
[220] В соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:

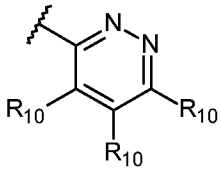


; 

; 

; 

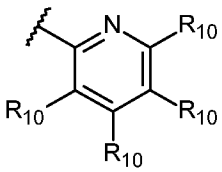
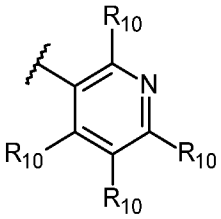
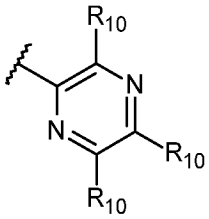
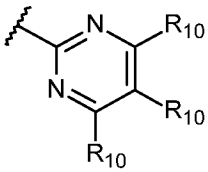
; 

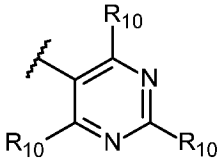
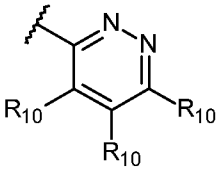
; или 

; или

R_2 представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN.

[221] В соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях **R_2** представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
;


; или 
.

[222] В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях **R_3** представляет собой –H, –CN, C_1–C_3 алкил, C_1–C_3 галогеналкил; предпочтительно **R_3** представляет собой –H, –CN или C_1–C_3 алкил; более предпочтительно **R_3** представляет собой –H или метил.

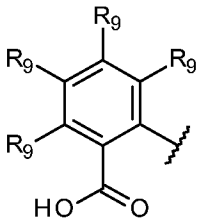
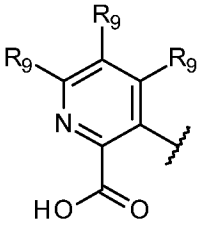
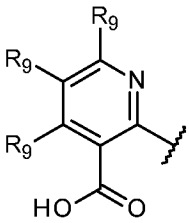
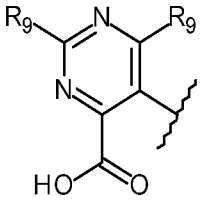
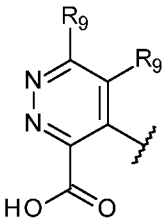
[223] В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях **R_5** представляет собой –H, галоген, C_1–C_6 алкил или C_1–C_6 галогеналкил; предпочтительно **R_5** представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил; более предпочтительно **R_5** представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил.

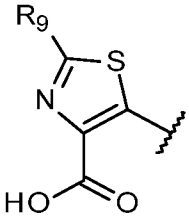
[224] В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях **R_6** представляет собой –H или галоген; предпочтительно **R_6** представляет собой –H.

[225] В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях **R_7** представляет собой –CN, C_1–C_6 алкил или C_1–C_6 галогеналкил; предпочтительно **R_7** представляет собой –N, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил; более предпочтительно **R_7** представляет собой –CN, метил или

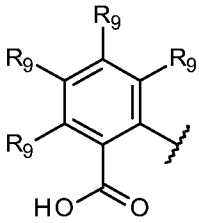
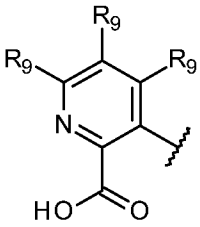
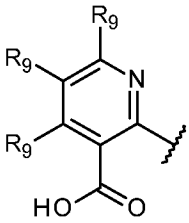
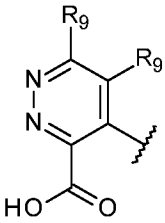
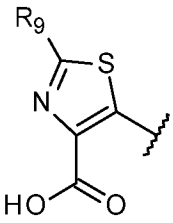
трифторметил.

[226] В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях **R_1** представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
; 
; или

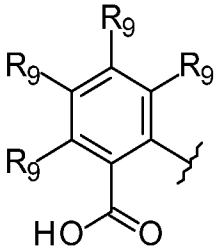
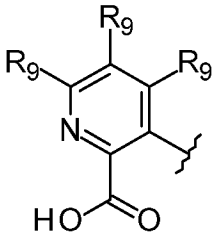
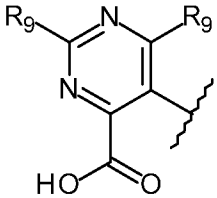
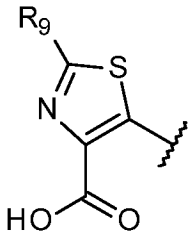

; причем каждый **R_9** независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил, C_1–C_3 галогеналкил или C_3–C_5 циклоалкил; предпочтительно каждый **R_9** независимо представляет собой –H, галоген, метил, трифторметил или циклопропил.

[227] В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях **R_1** представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
; или 
;

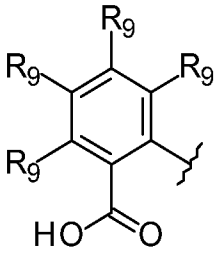
причем каждый **R_9** независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил; предпочтительно каждый **R_9** независимо представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил.

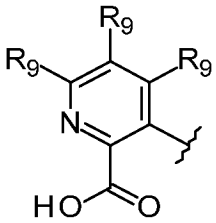
[228] В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях **R_1** представляет собой группу формулы:

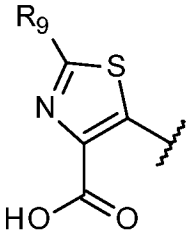

; 
; 
; или 
; причем каждый **R_9** независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_6 алкил, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 алкокси или C_3–C_5 циклоалкил. Предпочтительно каждый **R_9** независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил, C_1–C_3

галогеналкил или C_3–C_5 циклоалкил. Более предпочтительно каждый **R_9** независимо представляет собой –H, галоген, метил, трифторметил или циклопропил.

[229] В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях **R_1** представляет собой группу формулы:

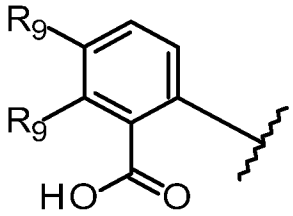


; 

; или 

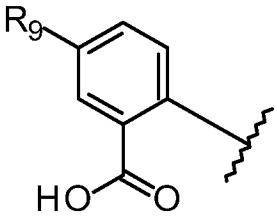
; причем каждый **R_9** независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_6 алкил, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 алкокси или C_3–C_5 циклоалкил. Предпочтительно каждый **R_9** независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил. Более предпочтительно каждый **R_9** независимо представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил.

[230] В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях **R_1** представляет собой группу формулы:



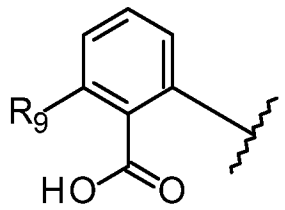
; причем каждый **R_9** независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил. Предпочтительно каждый **R_9** независимо представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил.

[231] В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях **R_1** представляет собой группу формулы:



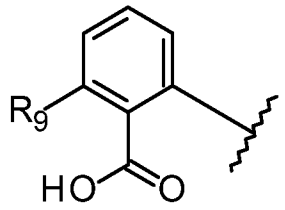
; причем **R_9** представляет собой –H, галоген или C_1–C_3 галогеналкил. Предпочтительно **R_9** представляет собой –H или трифторметил.

[232] В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях **R_1** представляет собой группу формулы:



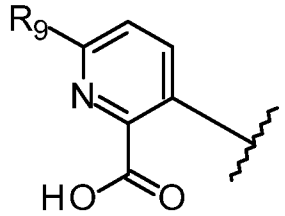
; причем $\mathbf{R_9}$ независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил. Предпочтительно $\mathbf{R_9}$ независимо представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил.

[233] В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:



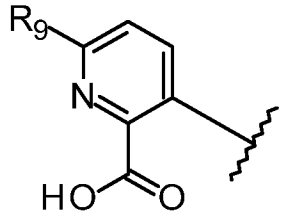
; причем $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H, галоген или C_1–C_3 галогеналкил. Предпочтительно $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H или галоген.

[234] В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:



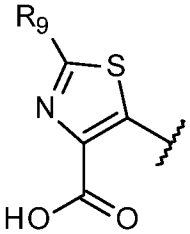
; причем $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил, C_1–C_3 галогеналкил или C_3–C_5 циклоалкил. Предпочтительно $\mathbf{R_9}$ независимо представляет собой –H, галоген, метил, трифторметил или циклопропил.

[235] В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:



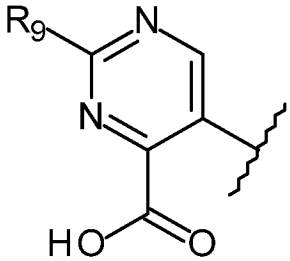
; причем $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H, галоген или C_1–C_3 галогеналкил. Предпочтительно $\mathbf{R_9}$ независимо представляет собой галоген или трифторметил. Более предпочтительно $\mathbf{R_9}$ представляет собой хлор или трифторметил.

[236] В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:



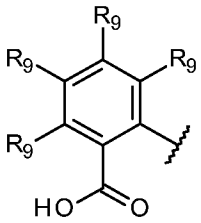
; причем **R₉** представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил.

[237] В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях **R₁** представляет собой группу формулы:

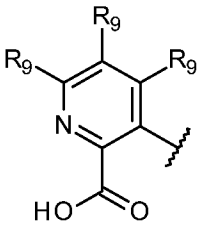


; причем **R₉** представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил, C_1–C_3 галогеналкил или C_3–C_5 циклоалкил. Предпочтительно **R₉** представляет собой –H, галоген, метил, трифторметил или циклопропил.

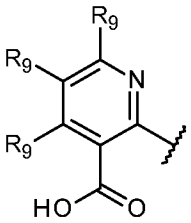
[238] В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях **R₁** представляет собой группу формулы:



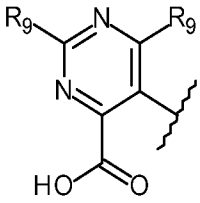
;



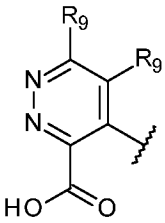
;



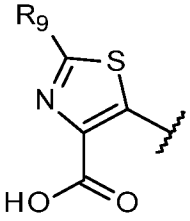
;



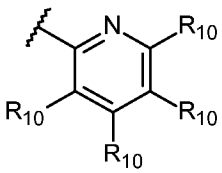
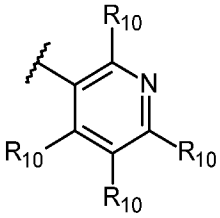
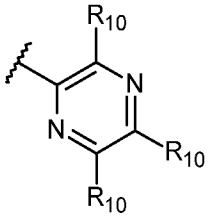
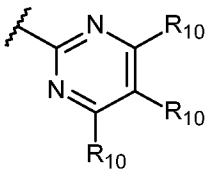
;

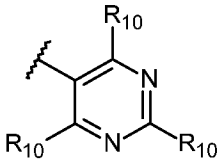
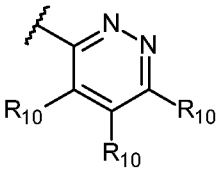


; или



; причем каждый **R₉** независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил, C_1–C_3 галогеналкил или C_3–C_5 циклоалкил, а **R₂** представляет собой группу формулы:

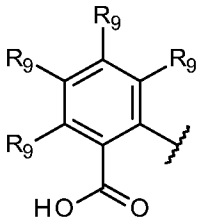
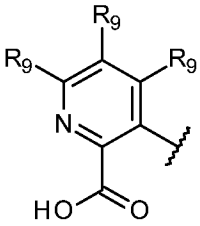
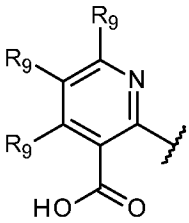
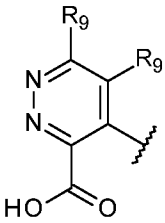
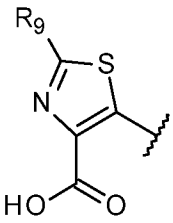

; 
; 
; 
;


; или 
; или

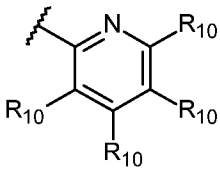
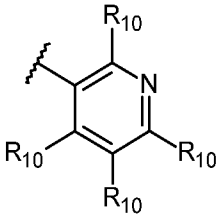
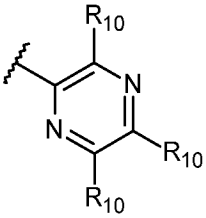
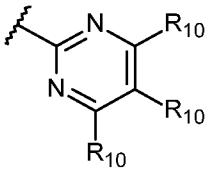
R_2 представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN;

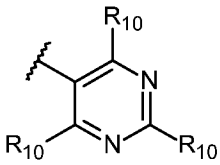
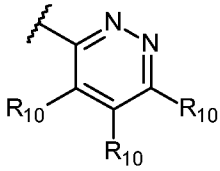
причем каждый **R_{10}** независимо представляет собой –H, –CN, галоген, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}–CO_2R_{11}$, необязательно замещенный C_1–C_6 алкил, необязательно замещенный C_3–C_5 циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, выбранный из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный гетероарил, выбранный из пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; и каждый **R_{11}** независимо представляет собой H или C_1–C_3 алкил.

[239] В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях **R_1** представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
; или 
;

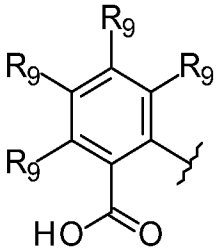
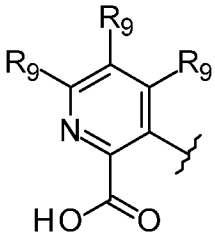
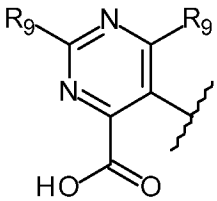
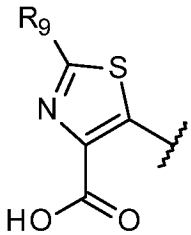
причем каждый $\mathbf{R_9}$ независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, а $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
;

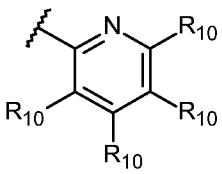
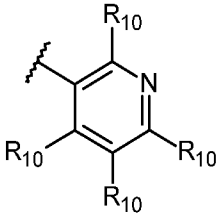
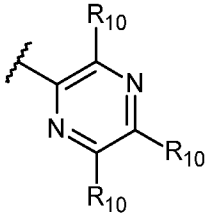
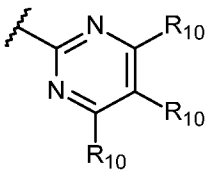

; или 
;

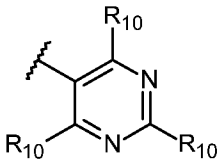
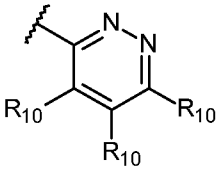
причем каждый $\mathbf{R_{10}}$ независимо представляет собой –H, –CN, галоген, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}-CO_2R_{11}$, необязательно замещенный C_1–C_6 алкил, необязательно замещенный C_3–C_5 циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, выбранный из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный гетероарил, выбранный из пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $-NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; и каждый $\mathbf{R_{11}}$ независимо представляет собой H или C_1–C_3 алкил.

[240] В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:


; 
; 
; или 
; причем каждый

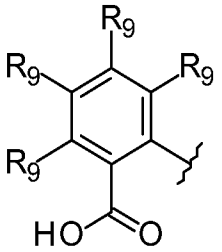
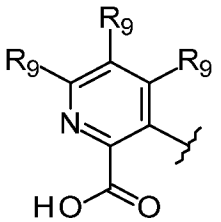
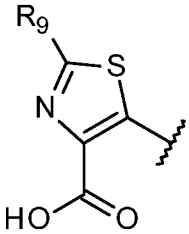
R9 независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_6 алкил, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 алкокси или C_3–C_5 циклоалкил, а **R2** представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
;

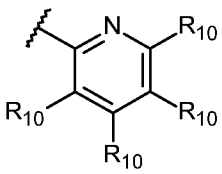
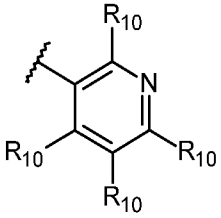
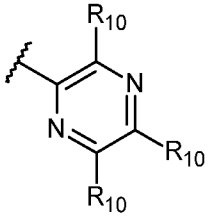
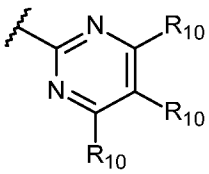

; или 
; или

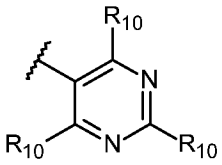
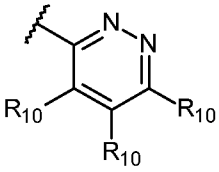
R2 представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN. Предпочтительно каждый **R9** независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил, C_1–C_3 галогеналкил или C_3–C_5 циклоалкил. Наиболее предпочтительно каждый **R9** независимо представляет собой –H, галоген, метил, трифторметил или циклопропил.

[241] В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях **R1** представляет собой группу формулы:

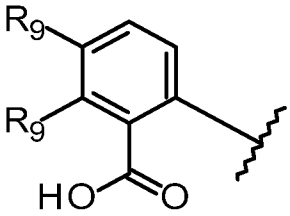

; 
; или 
; причем каждый **R9** независимо

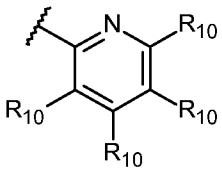
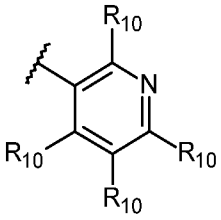
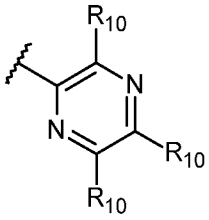
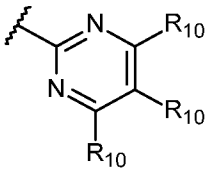
представляет собой –H, галоген, C_1–C_6 алкил, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 алкокси или C_3–C_5 циклоалкил, а **R_2** представляет собой группу формулы:

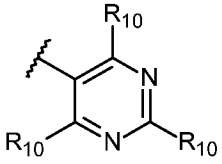
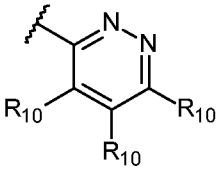

; 
; 
; 
;


; или 
; предпочтительно каждый **R_9** независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил. Наиболее предпочтительно каждый **R_9** независимо представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил.

[242] В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях **R_1** представляет собой группу формулы:


; причем каждый **R_9** независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, а **R_2** представляет собой группу формулы:

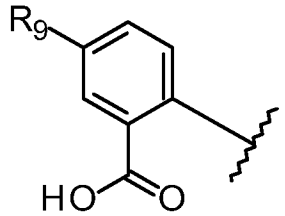

; 
; 
; 
;


; или 
; или

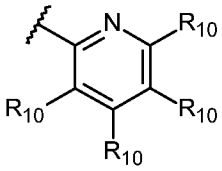
R_2 представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил

необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN. Предпочтительно каждый $\mathbf{R_9}$ независимо представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил.

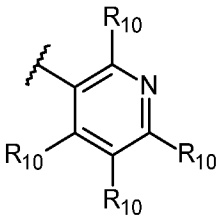
[243] В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:



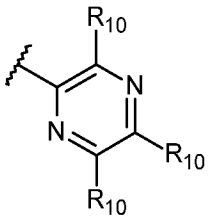
; причем $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H, галоген или C_1–C_3 галогеналкил, а $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:



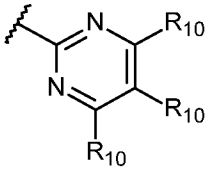
;



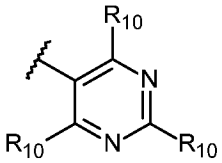
;



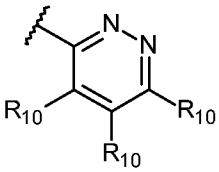
;



;



; или

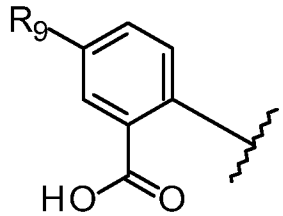


; или

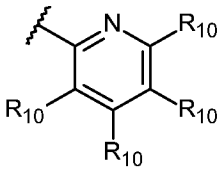
$\mathbf{R_2}$ представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или

морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; предпочтительно $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H или трифторметил.

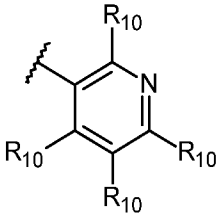
[244] В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:



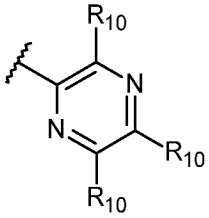
; причем $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H, галоген или C_1–C_3 галогеналкил, а $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:



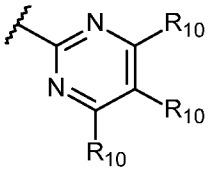
;



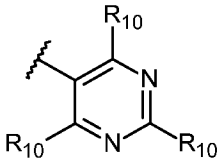
;



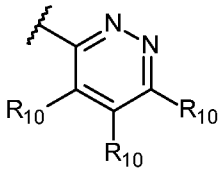
;



;

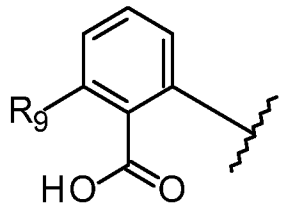


; или

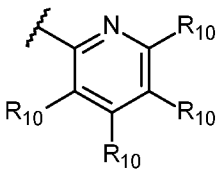
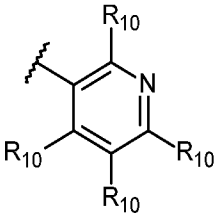
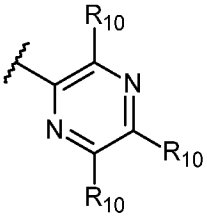
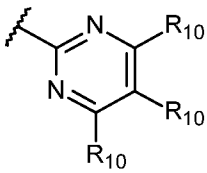


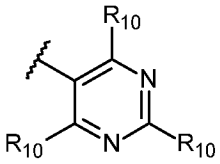
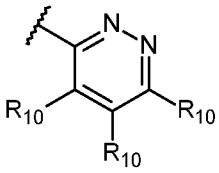
; предпочтительно $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H или трифторметил.

[245] В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:



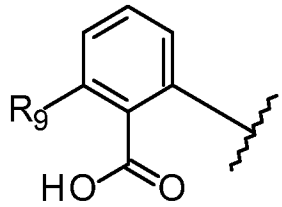
; причем $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H, галоген или C_1–C_3 галогеналкил, а $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:

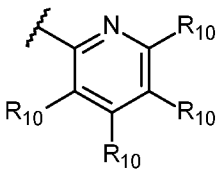
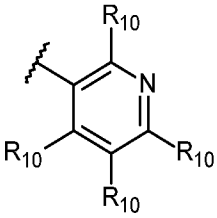
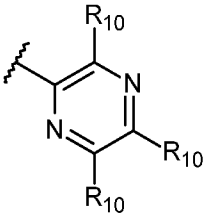
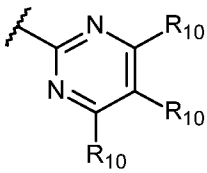

; 
; 
; 
;

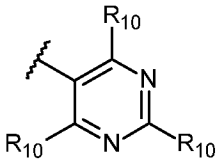
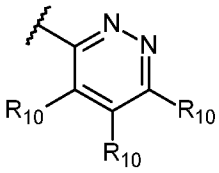

; или 
; или

R_2 представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; предпочтительно **R_9** представляет собой –H или галоген.

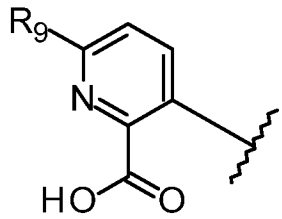
[246] В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях **R_1** представляет собой группу формулы:

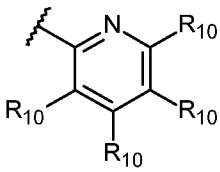
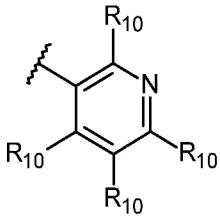
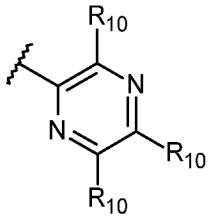
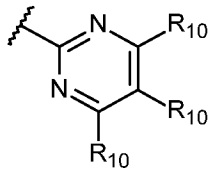

; причем **R_9** представляет собой –H, галоген или C_1–C_3 галогеналкил, а **R_2** представляет собой группу формулы:

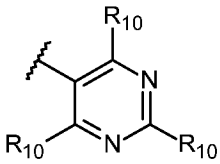
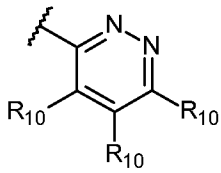

; 
; 
; 
;


; или 
; предпочтительно $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H или галоген.

[247] В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:


; причем $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил, C_1–C_3 галогеналкил или C_3–C_5 циклоалкил, а $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:

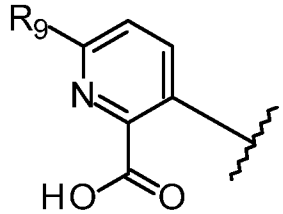

; 
; 
; 
;


; или 
; или

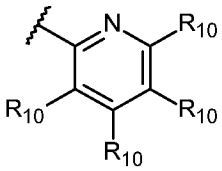
$\mathbf{R_2}$ представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или

морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; предпочтительно $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H, галоген, метил, трифторметил или циклопропил.

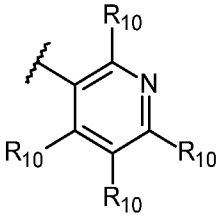
[248] В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:



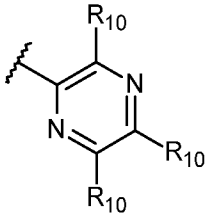
; причем $\mathbf{R_9}$ представляет собой галоген или C_1–C_3 галогеналкил, а $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:



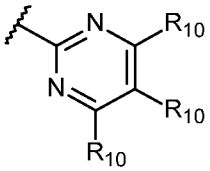
;



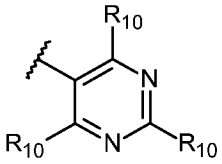
;



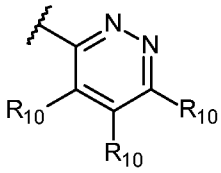
;



;

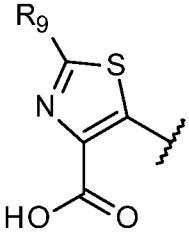


; или

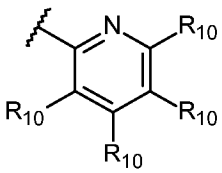
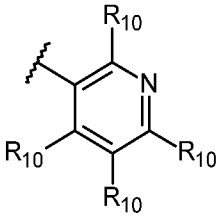
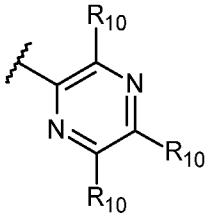
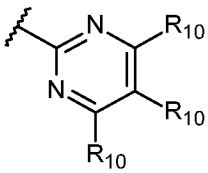


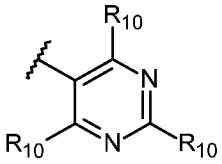
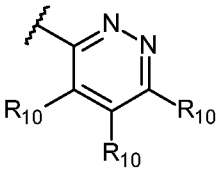
; предпочтительно $\mathbf{R_9}$ представляет собой галоген или трифторметил. Более предпочтительно $\mathbf{R_9}$ представляет собой хлор или трифторметил.

[249] В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:



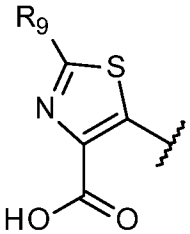
; причем $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, а $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:

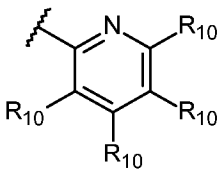
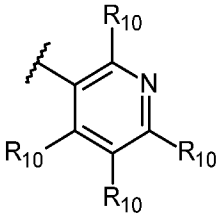
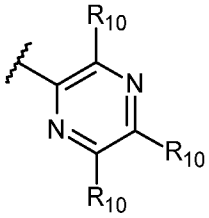
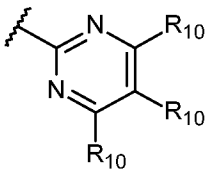

; 
; 
; 
;

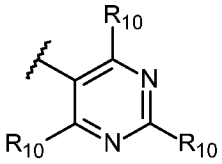
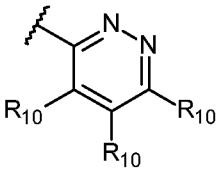

; или 
; или

R_2 представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN.

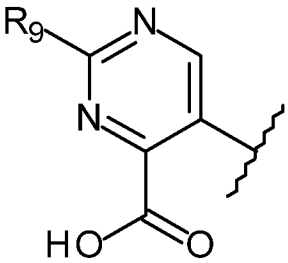
[250] В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях **R_1** представляет собой группу формулы:

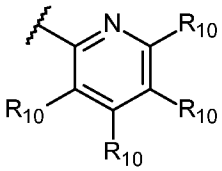
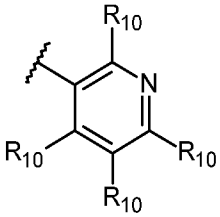
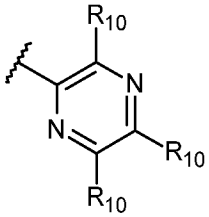
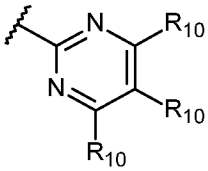

; причем **R_9** представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, а **R_2** представляет собой группу формулы:

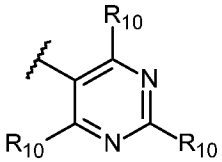
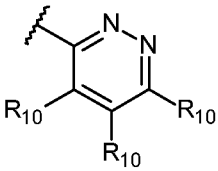

; 
; 
; 
;


; или 
.

[251] В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях **R_1** представляет собой группу формулы:


; причем **R_9** представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил, C_1–C_3 галогеналкил или C_3–C_5 циклоалкил, а **R_2** представляет собой группу формулы:

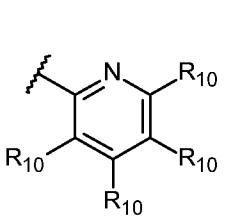
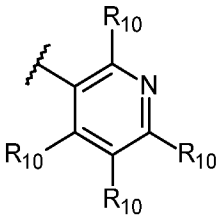
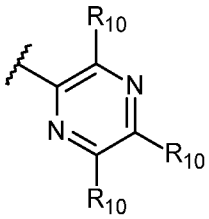
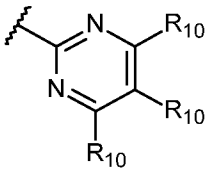

; 
; 
; 
;

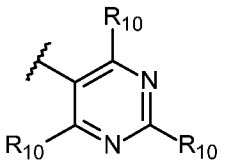
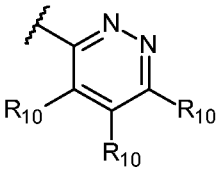

; или 
; или

R_2 представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила,

необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; предпочтительно $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H, галоген, метил, трифторметил или циклопропил.

[252] В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, –CN, C_1–C_3 алкил, C_1–C_3 галогеналкил (предпочтительно $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, –CN или C_1–C_3 алкил), $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_6 алкил или C_1–C_6 галогеналкил, $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H или галоген, $\mathbf{R_7}$ представляет собой –CN, метил или трифторметил, а $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:

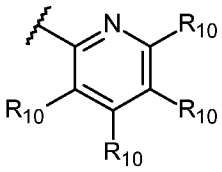
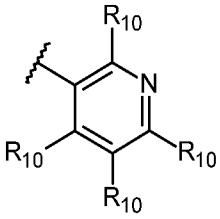
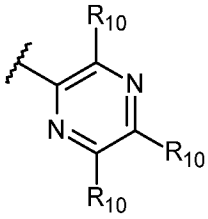
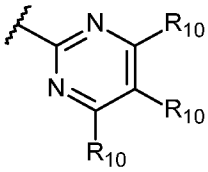

; 
; 
; 
;

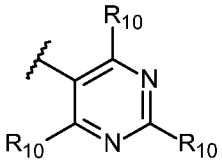
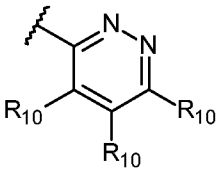

; или 
; или

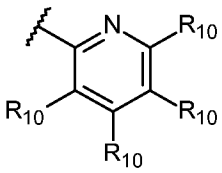
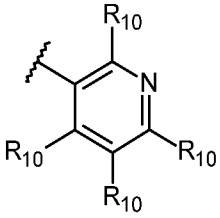
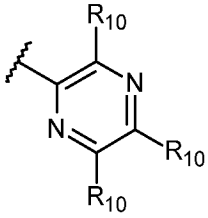
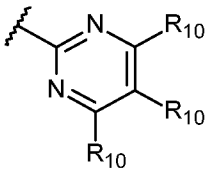
$\mathbf{R_2}$ представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; более предпочтительно $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H или метил, $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, $\mathbf{R_6}$

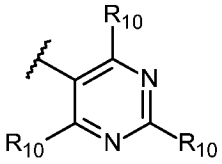
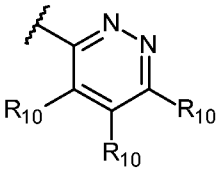
представляет собой –H, а $\mathbf{R_7}$ представляет собой метил.

[253] В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, –CN или C_1–C_3 алкил, $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_6 алкил или C_1–C_6 галогеналкил, $\mathbf{R_7}$ представляет собой –CN, метил или трифторметил, $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H или галоген, а $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:

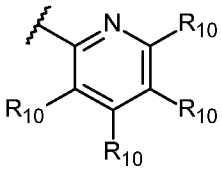
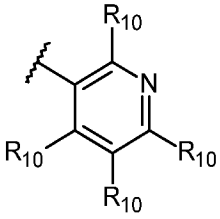
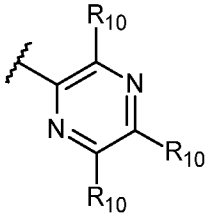
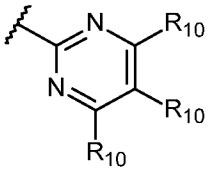

; 
; 
; 
;

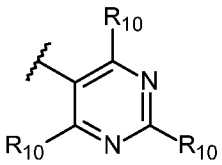
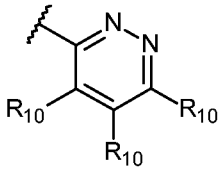

; или 
; предпочтительно $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H или метил, $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H, $\mathbf{R_7}$ представляет собой метил, а $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
;

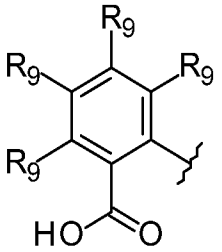
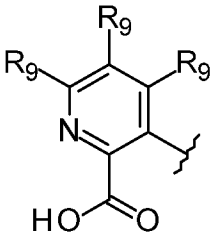
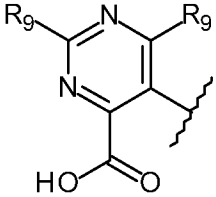
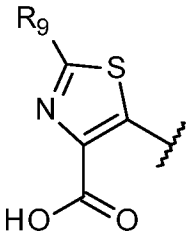

; или 
.

[254] В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:

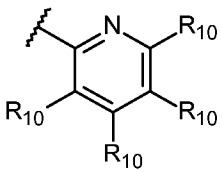
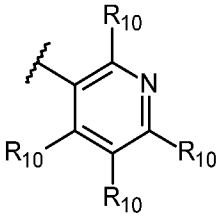
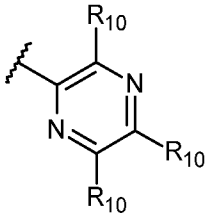
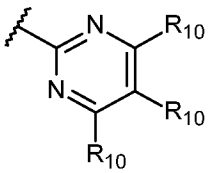

; 
; 
; 
;

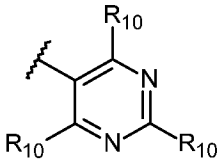
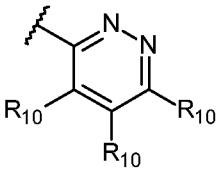

; или 
; или

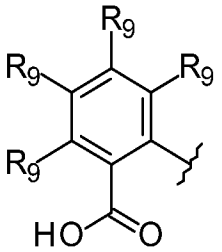
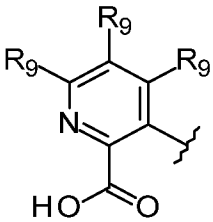
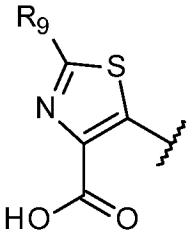
R_2 представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; **R_3** представляет собой –H, –CN, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, **R_5** представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, **R_6** представляет собой –H или галоген, а **R_1** представляет собой группу формулы:


; 
; 
; или 
; причем каждый **R_9** независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил, C_1–C_3 галогеналкил или C_3–C_5 циклоалкил. Предпочтительно **R_3** представляет собой –H, метил или трифторметил, **R_5** представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, **R_6** представляет собой –H или галоген, а каждый **R_9** независимо представляет собой –H, галоген, метил, трифторметил или циклопропил.

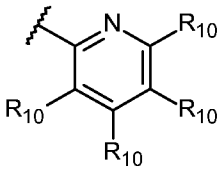
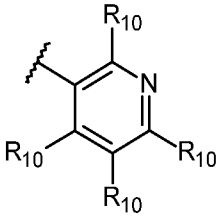
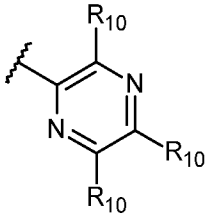
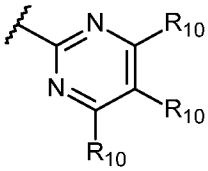
[255] В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях **R_2** представляет собой группу формулы:

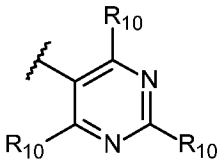
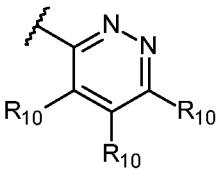

; 
; 
; 
;


; или 
; **R₃** представляет собой –H, –CN или C_1–C_3 алкил, **R₅** представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, **R₆** представляет собой –H или галоген, а **R₁** представляет собой группу формулы:


; 
; или 
; причем каждый **R₉** независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил. Предпочтительно **R₃** представляет собой –H или метил, **R₅** представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, **R₆** представляет собой –H, а каждый **R₉** независимо представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил.

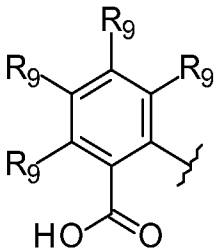
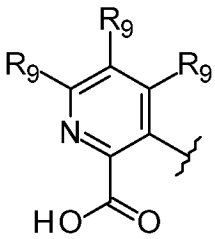
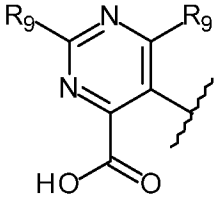
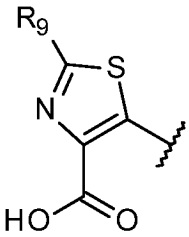
[256] В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях **R₂** представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
;

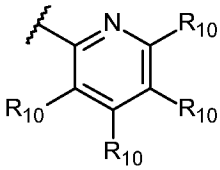
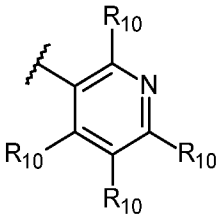
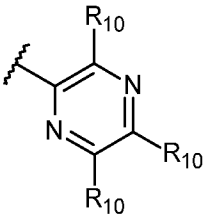
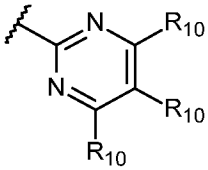

; или 
; или

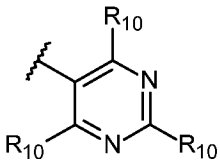
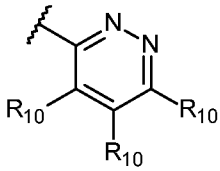
R₂ представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил

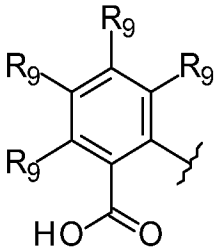
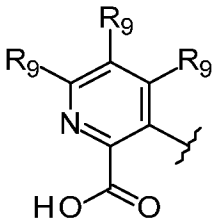
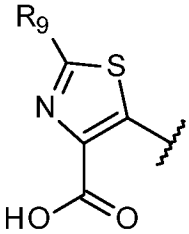
необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, –CN, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H или галоген, $\mathbf{R_7}$ представляет собой –CN, метил или трифторметил, а $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:


; 
; 
; или 
; причем каждый $\mathbf{R_9}$ независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил, C_1–C_3 галогеналкил или C_3–C_5 циклоалкил.

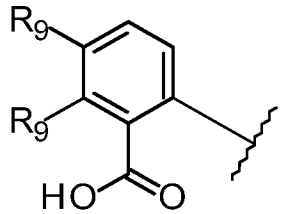
[257] В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:

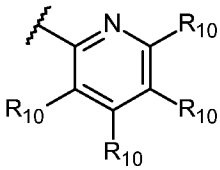
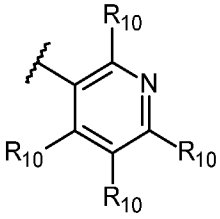
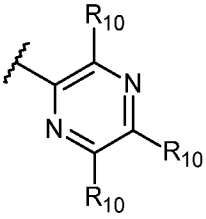
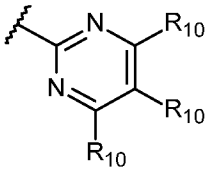

; 
; 
; 
;

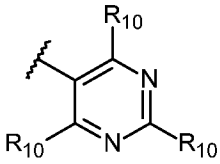
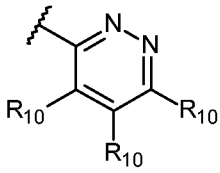

; или 
; $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, –CN или C_1–C_3 алкил, $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H или галоген, $\mathbf{R_7}$ представляет собой –CN, метил или трифторметил, а $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:


; 
; или 
; причем каждый **R**$_9$ независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил.

[258] В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях **R**$_1$ представляет собой группу формулы:


; причем каждый **R**$_9$ независимо представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, **R**$_2$ представляет собой группу формулы:

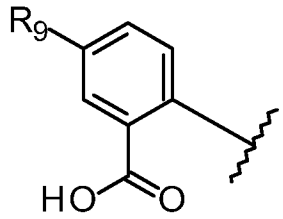

; 
; 
; 
;


; или 
; или

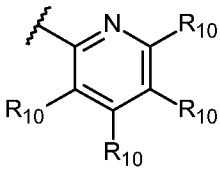
R$_2$ представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из

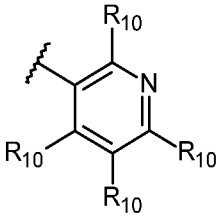
необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, метил или трифторметил, $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H или галоген, а $\mathbf{R_7}$ представляет собой C_1–C_3 алкил (предпочтительно метил).

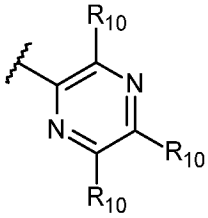
[259] В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:

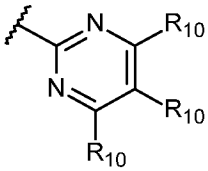


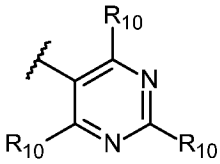
; причем $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H, галоген или трифторметил (предпочтительно $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H или трифторметил), $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:

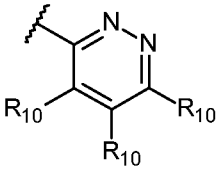


; 

; 

; 

; 

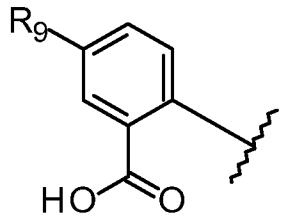
; или 

; или

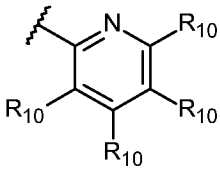
$\mathbf{R_2}$ представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H

или метил, R_5 представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, R_6 представляет собой –H или галоген, а R_7 представляет собой метил.

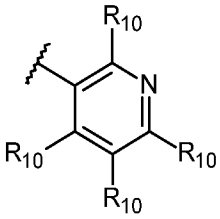
[260] В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях R_1 представляет собой группу формулы:



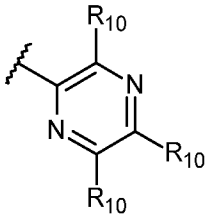
; причем R_9 представляет собой –H, галоген или трифторметил (предпочтительно R_9 представляет собой –H или трифторметил), R_2 представляет собой группу формулы:



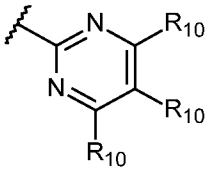
;



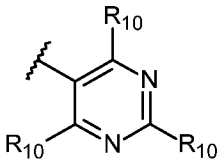
;



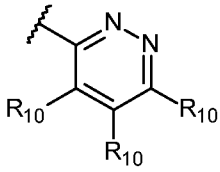
;



;

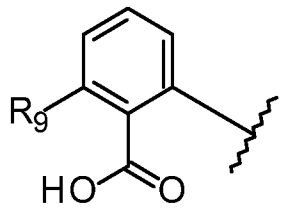


; или

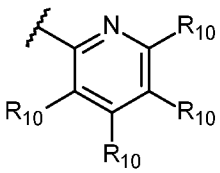
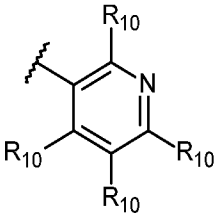
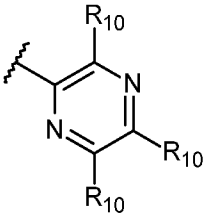
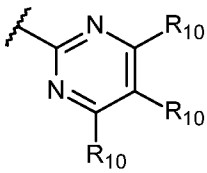


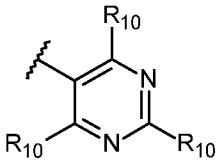
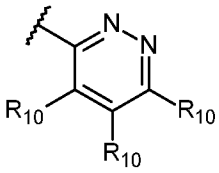
; R_3 представляет собой –H или метил, R_5 представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, R_6 представляет собой –H или галоген, а R_7 представляет собой метил.

[261] В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях R_1 представляет собой группу формулы:



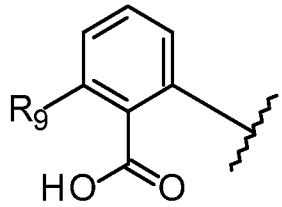
; причем R_9 представляет собой –H, галоген или трифторметил (предпочтительно R_9 представляет собой –H или галоген), R_2 представляет собой группу формулы:

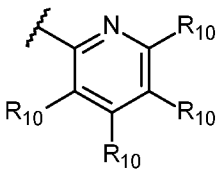
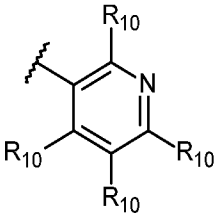
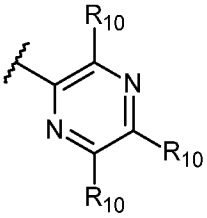
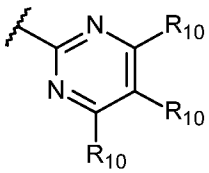

; 
; 
; 
;

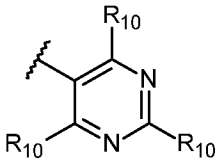
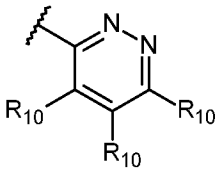

; или 
; или

R_2 представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; **R_3** представляет собой –H или метил, **R_5** представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, **R_6** представляет собой –H или галоген, а **R_7** представляет собой метил.

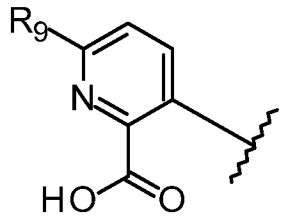
[262] В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях **R_1** представляет собой группу формулы:

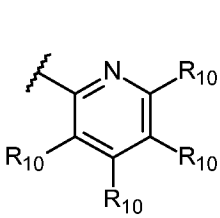
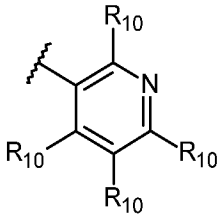
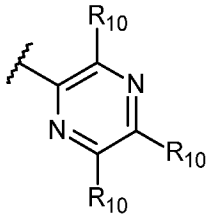
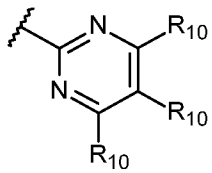

; причем **R_9** представляет собой –H, галоген или трифторметил (предпочтительно **R_9** представляет собой –H или галоген), **R_2** представляет собой группу формулы:

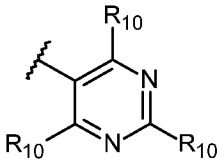
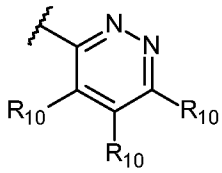

; 
; 
; 
;


; или 
; **R**$_3$ представляет собой –H или метил, **R**$_5$ представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, **R**$_6$ представляет собой –H или галоген, а **R**$_7$ представляет собой метил.

[263] В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях **R**$_1$ представляет собой группу формулы:


; причем **R**$_9$ независимо представляет собой –H, галоген, метил, трифторметил или циклопропил, **R**$_2$ представляет собой группу формулы:

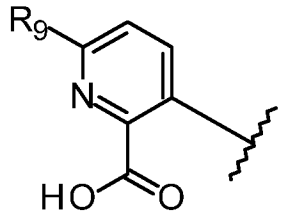

; 
; 
; 
;


; или 
; или

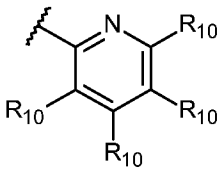
R$_2$ представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$,

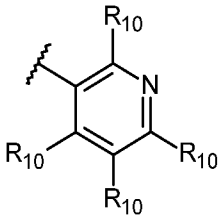
$-NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $-NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN, $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, метил или трифторметил, $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H или галоген, а $\mathbf{R_7}$ представляет собой C_1–C_3 алкил (предпочтительно метил).

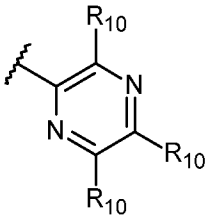
[264] В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:

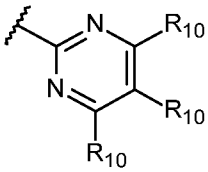


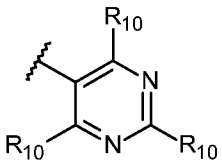
; причем $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H, галоген или трифторметил (предпочтительно $\mathbf{R_9}$ представляет собой галоген или трифторметил), $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:

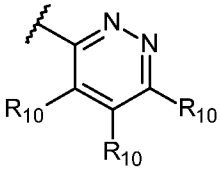


; 

; 

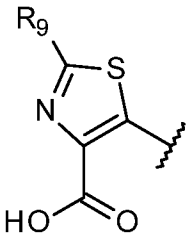
; 

; 

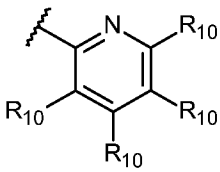
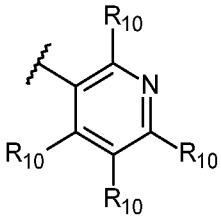
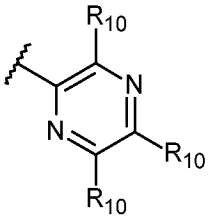
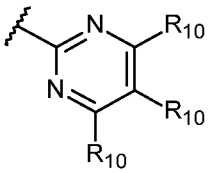
; или 

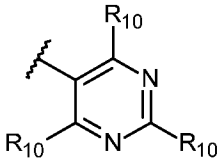
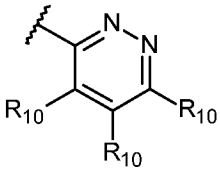
; $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H или метил, $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H или галоген, а $\mathbf{R_7}$ представляет собой метил.

[265] В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:



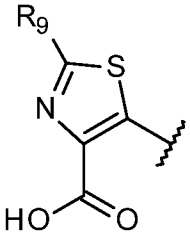
; причем $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:

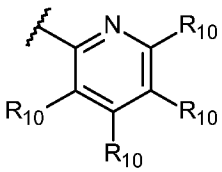
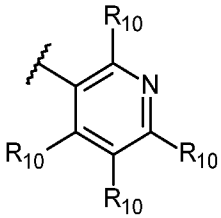
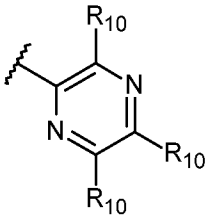
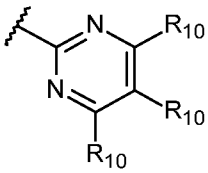

; 
; 
; 
;

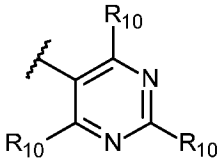
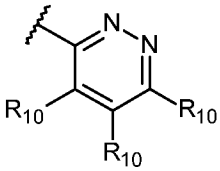

; или 
; или

$\mathbf{R_2}$ представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H или метил, $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H или галоген, а $\mathbf{R_7}$ представляет собой метил.

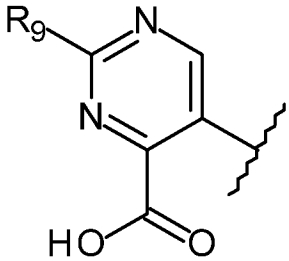
[266] В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:

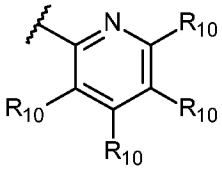
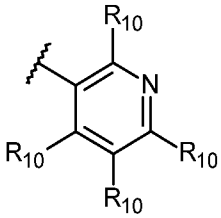
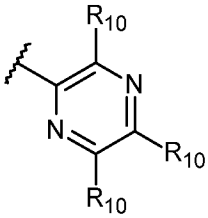
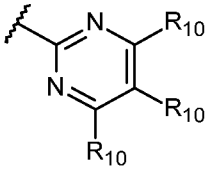

; причем $\mathbf{R_9}$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил, $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:

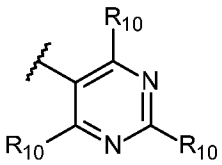
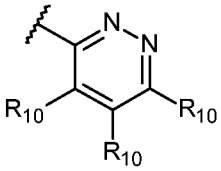

; 
; 
; 
;


; или 
; $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H или метил, $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H или галоген, а $\mathbf{R_7}$ представляет собой метил.

[267] В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы:

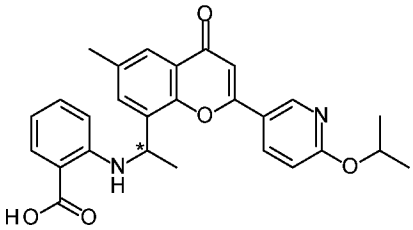
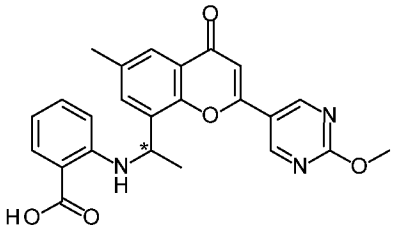
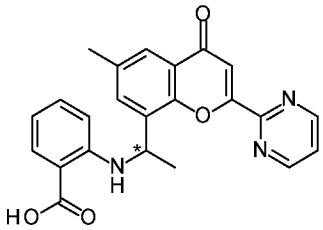

; причем $\mathbf{R_9}$ независимо представляет собой –H, галоген, метил, трифторметил или циклопропил, $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:

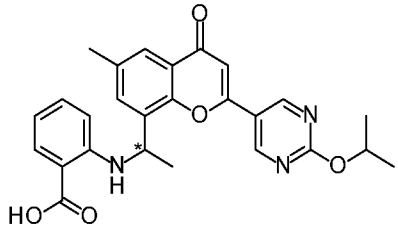
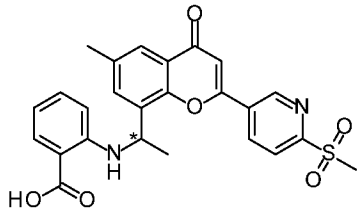
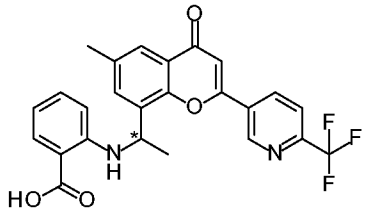

; 
; 
; 
;

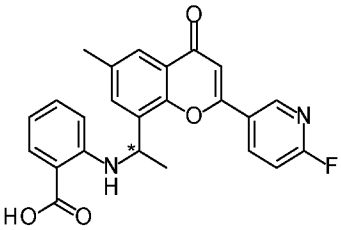
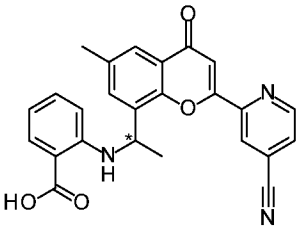
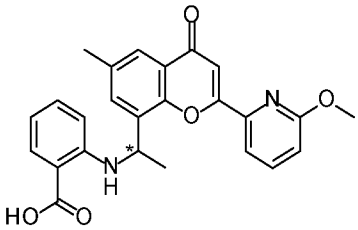

; или 
; или

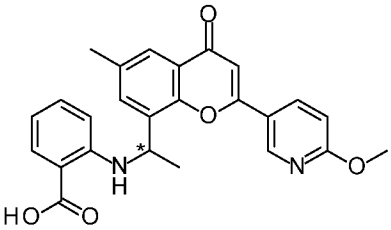
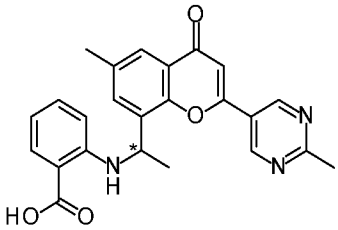
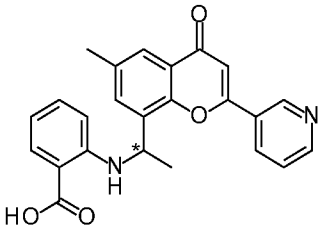
R_2 представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; **R_3** представляет собой –H, метил или трифторметил, **R_5** представляет собой –H, галоген, метил или трифторметил, **R_6** представляет собой –H или галоген, а **R_7** представляет собой C_1–C_3 алкил (предпочтительно метил).

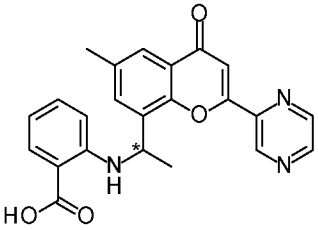
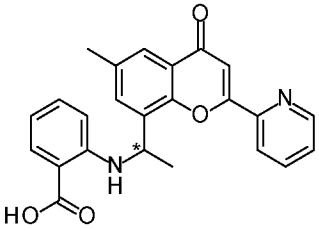
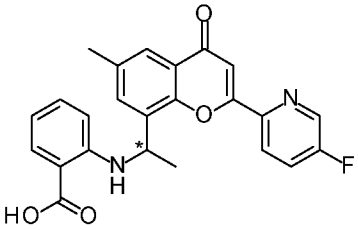
[268] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) соединение выбрано из:


; 
; 
;

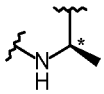
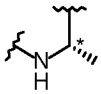
; 
; 
; 
;


;

;

;

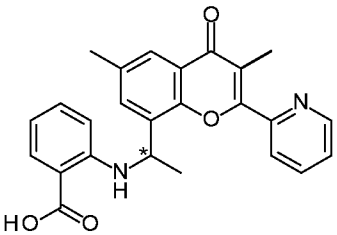
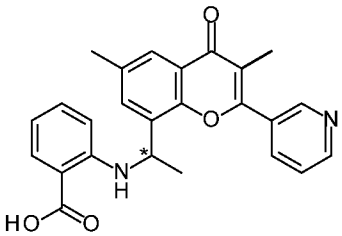
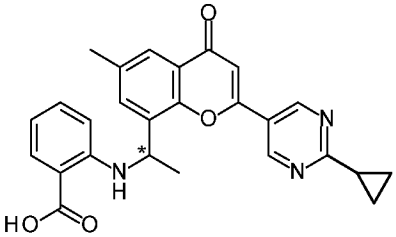

;

;

;

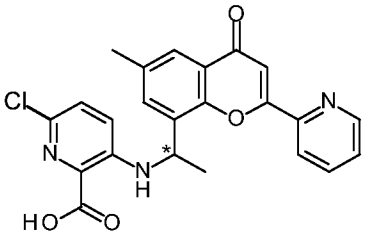
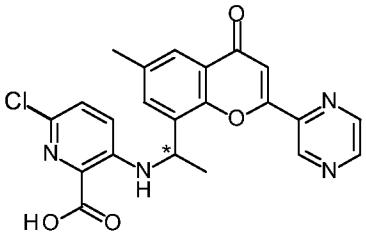
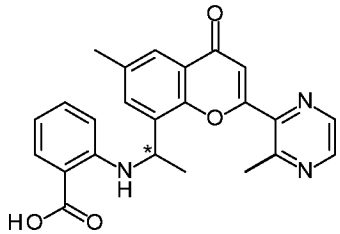

;

; и

;

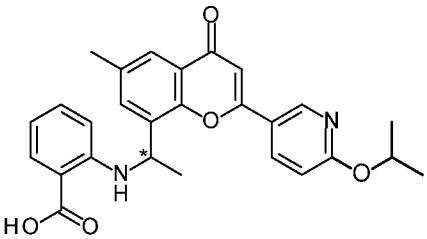
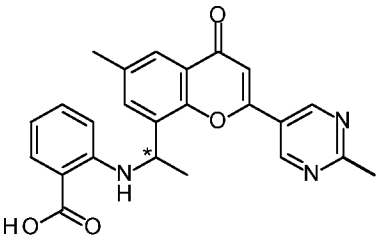
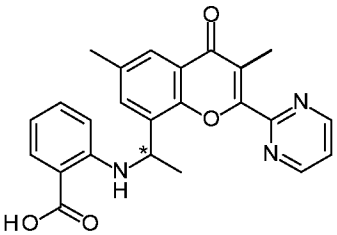
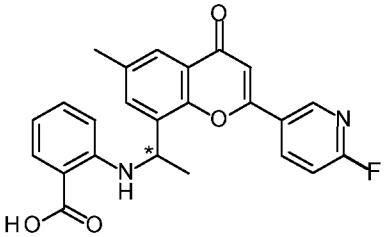
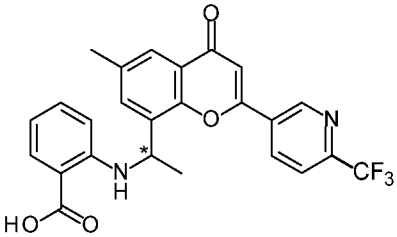
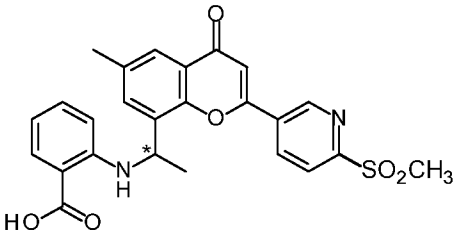
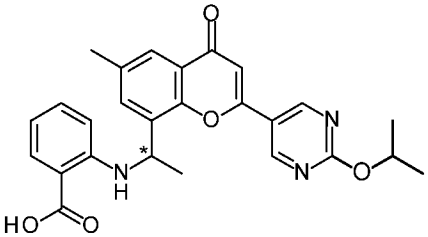
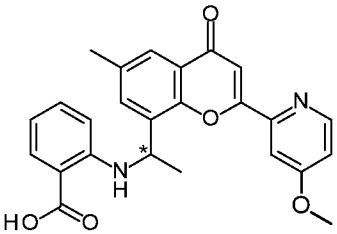
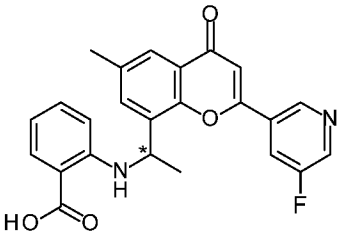
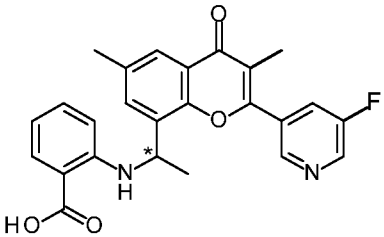
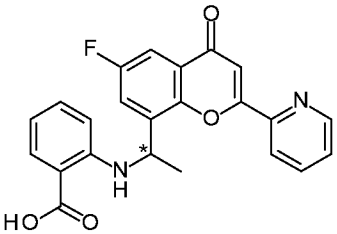
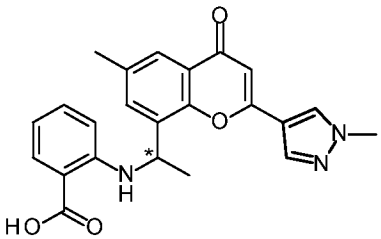
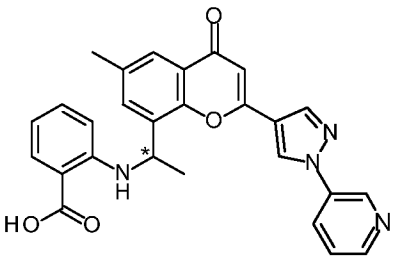
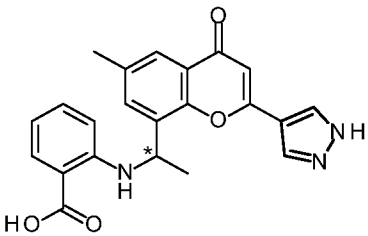
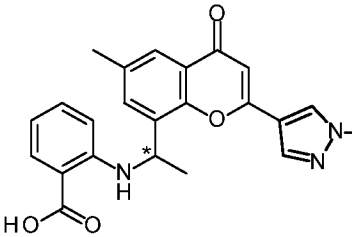
или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений;

причем связь в положении * является такой, как показано, представляет собой  или  .

[269] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) соединение выбрано из:


;

;

;

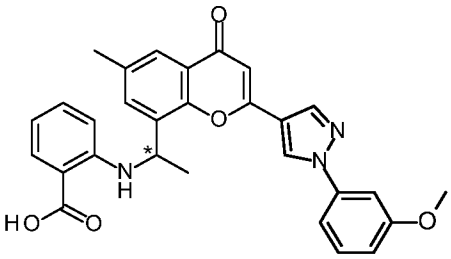
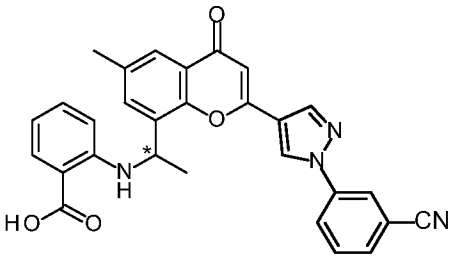

;

;

;

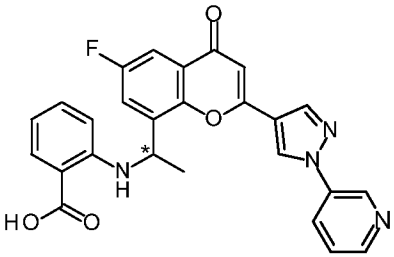
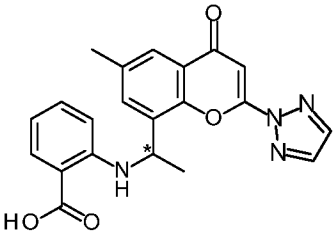
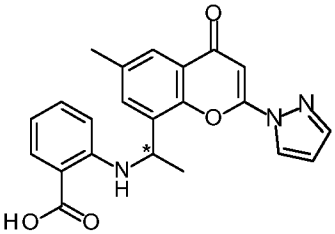

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

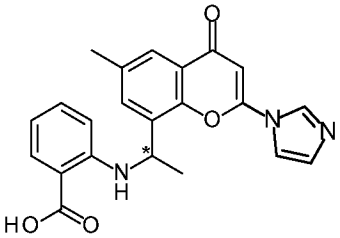
;

;

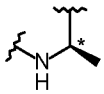
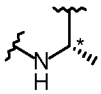
;


; 
;

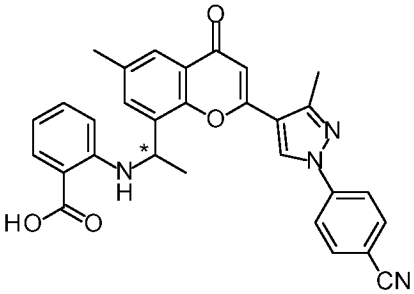
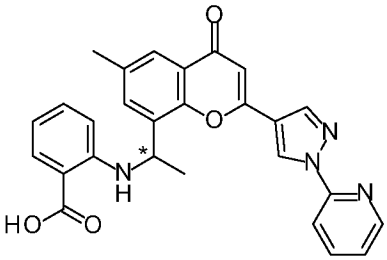

; 
; 
; и

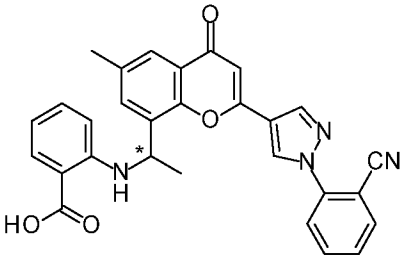
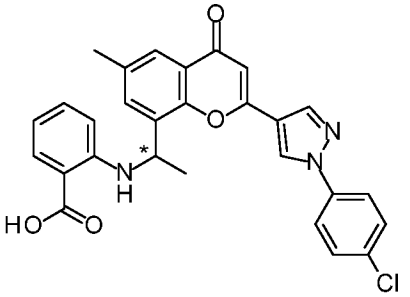
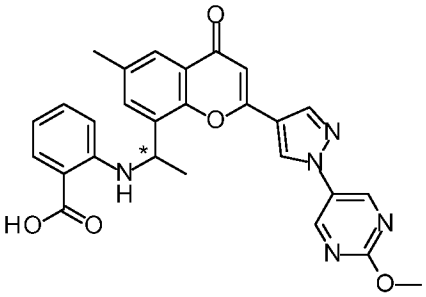
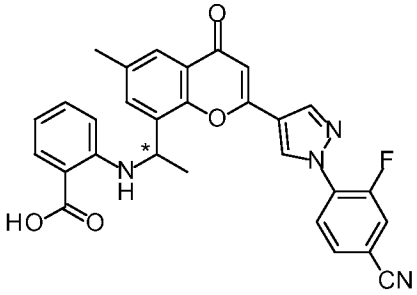
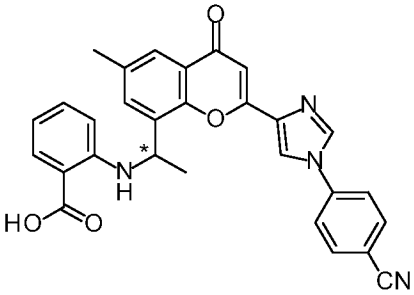
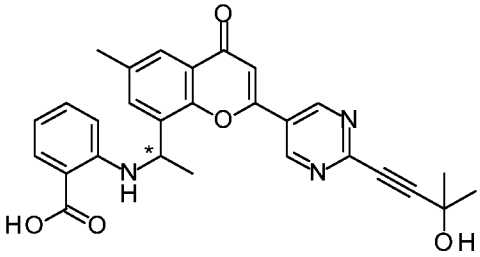
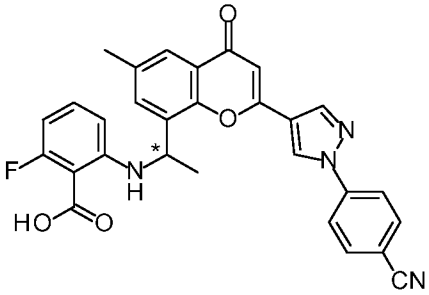
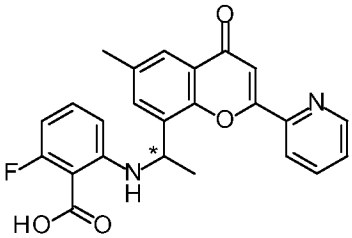
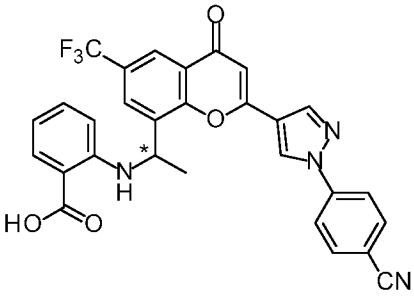
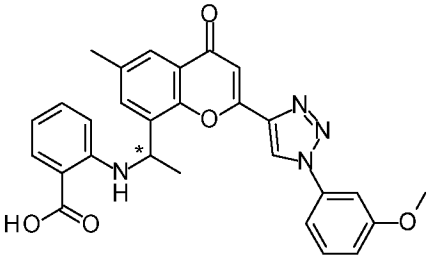

;

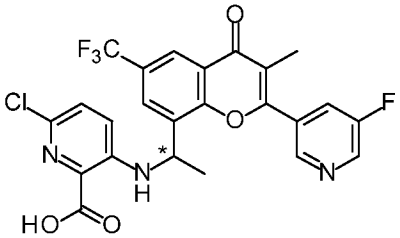
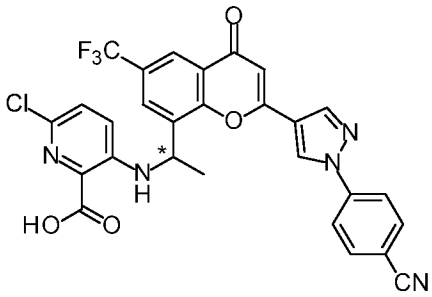
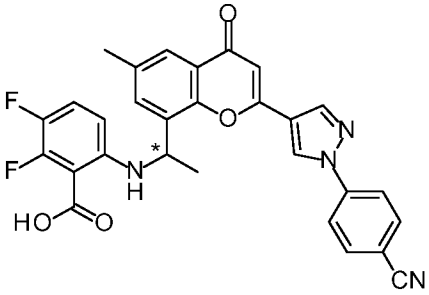
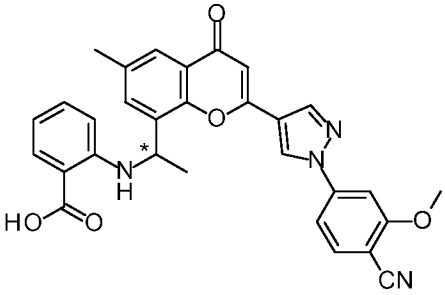
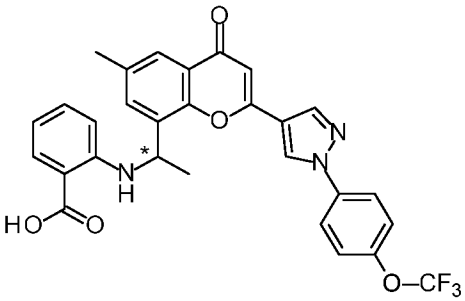
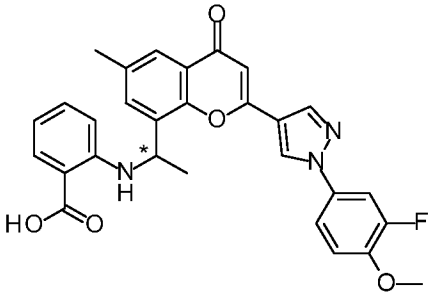
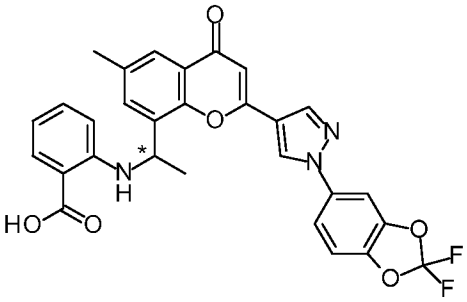
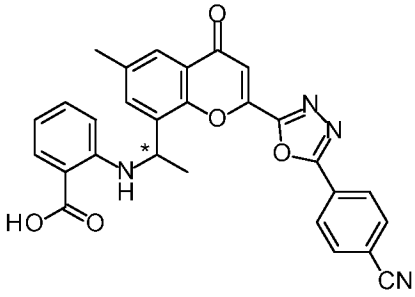
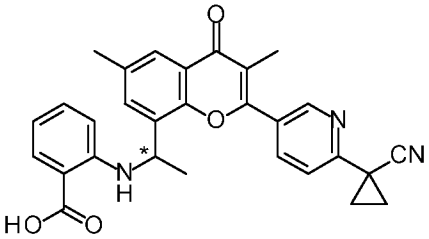
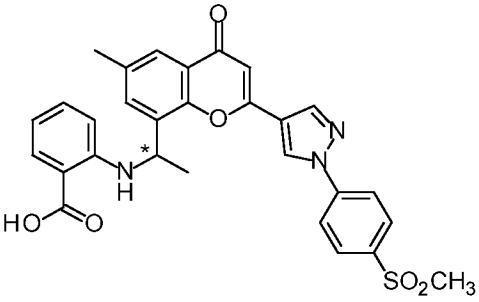
или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений;

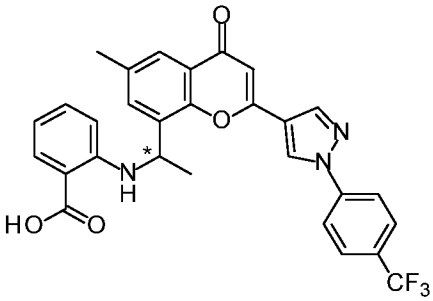
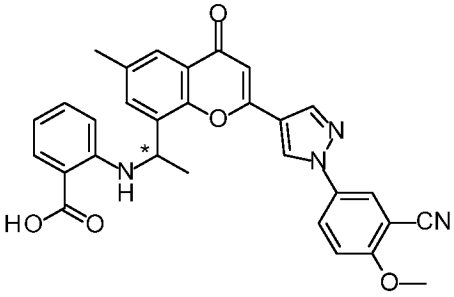
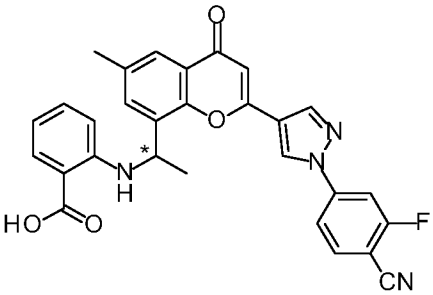
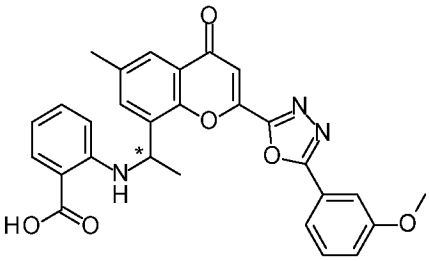
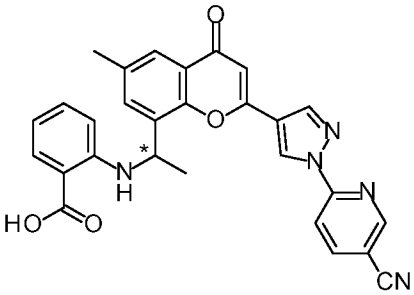
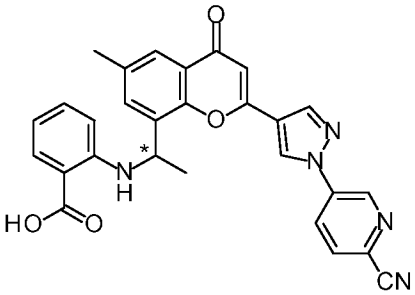
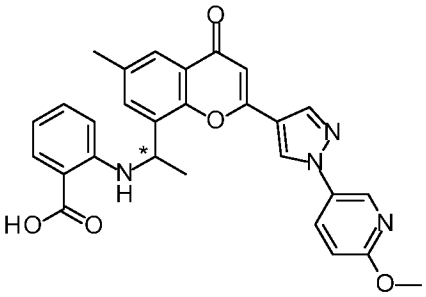
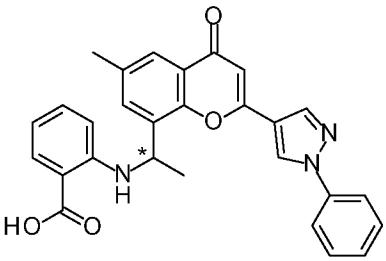
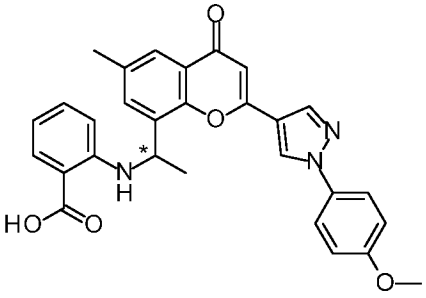
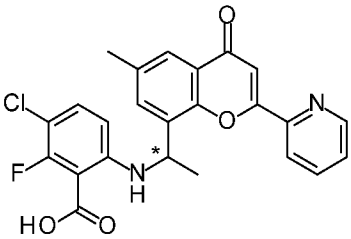
причем связь в положении * является такой, как показано, представляет собой  или  .

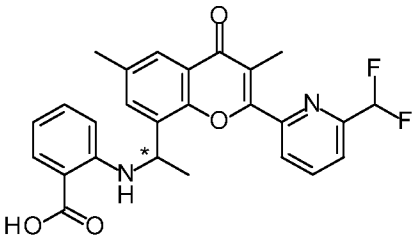
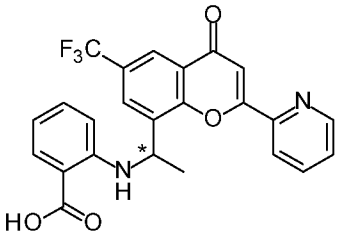
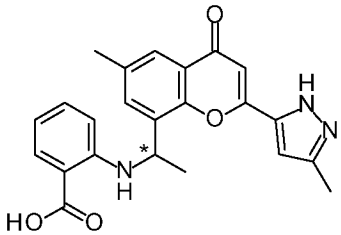
[270] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) соединение выбрано из:

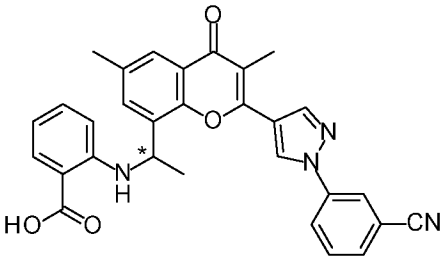
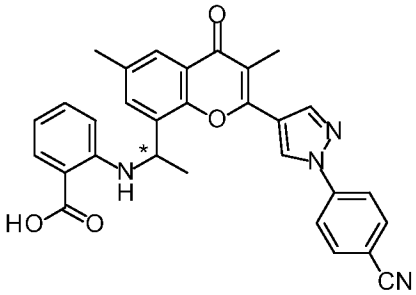

; 
;

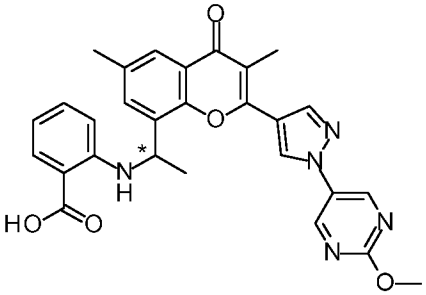
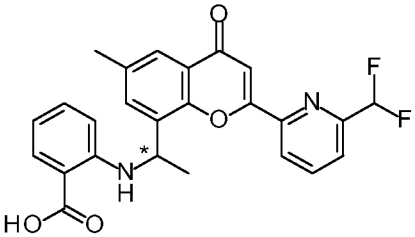

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

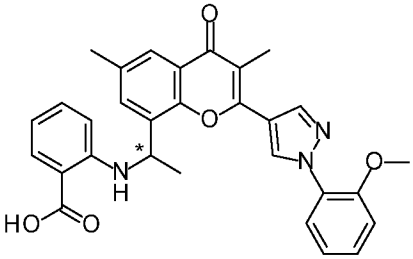
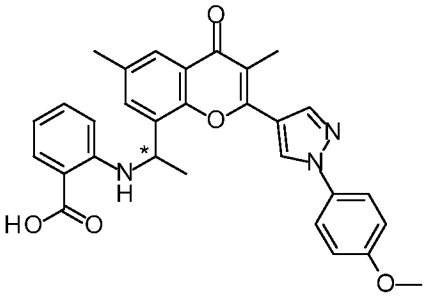

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

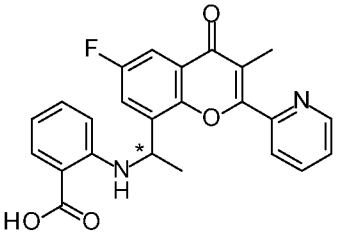
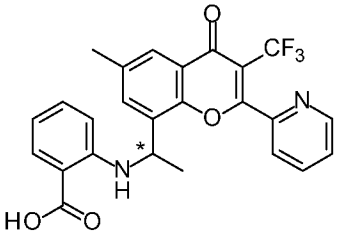
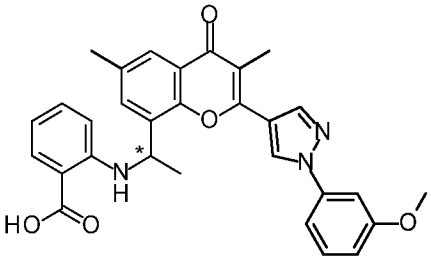

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

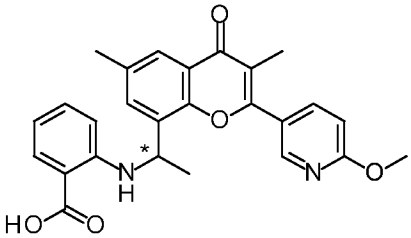
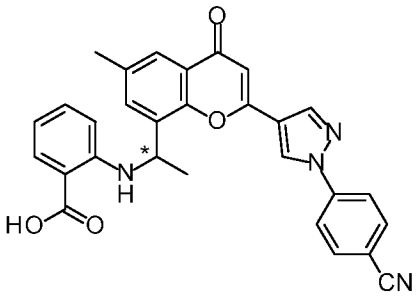
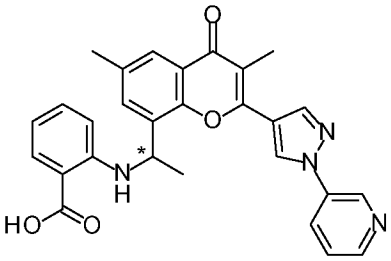
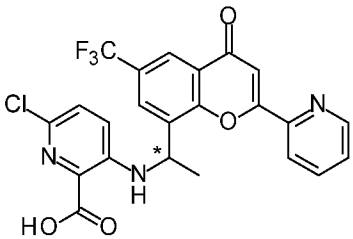
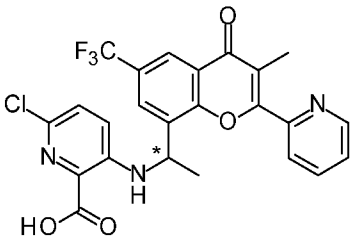
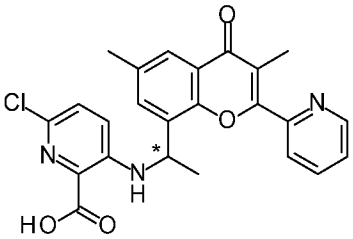

;

;

;


;

;

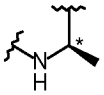
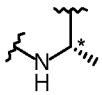

;

;


;

;

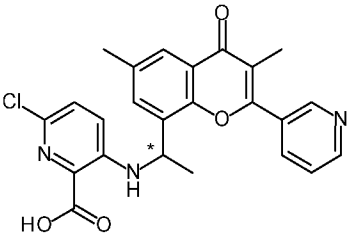
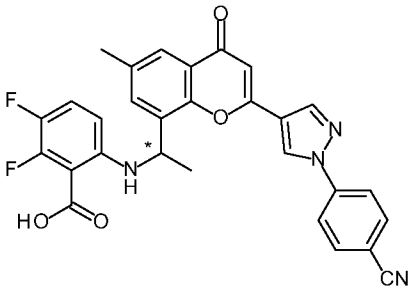

;

;

;

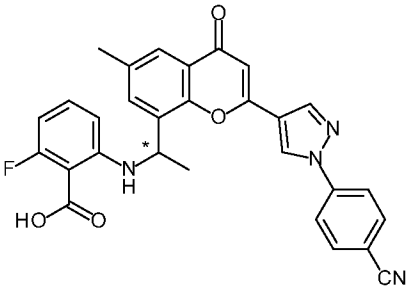
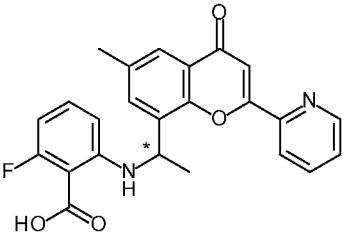

;

;

;

;

; и

;

или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений;

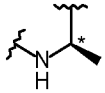
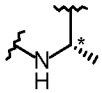
причем связь в положении * является такой, как показано, представляет собой  или  .

[271] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) соединение выбрано из:

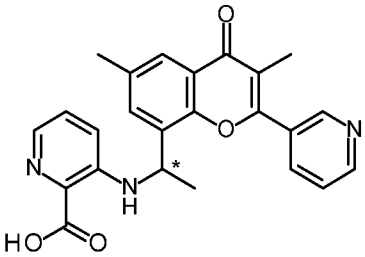
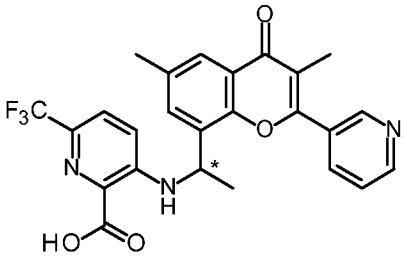

;

;

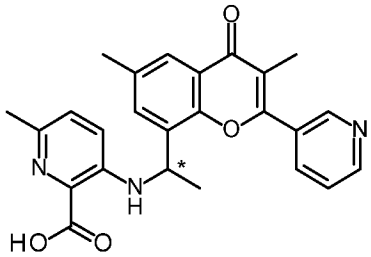
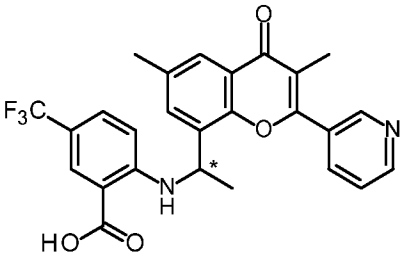

; и 
;

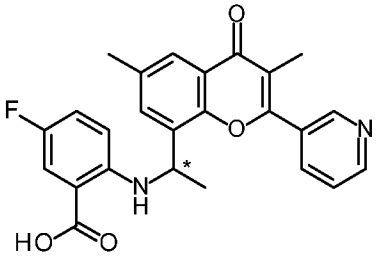
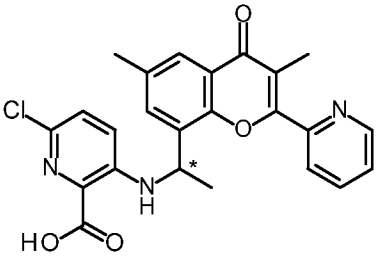
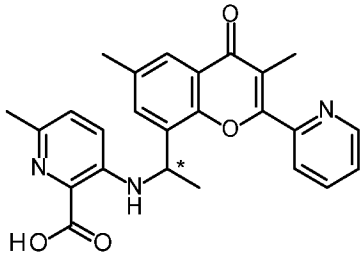
или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений;

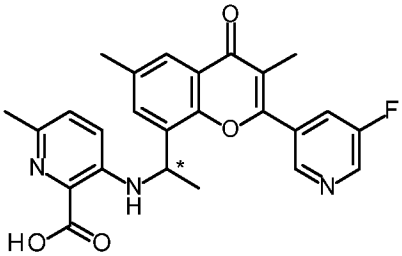
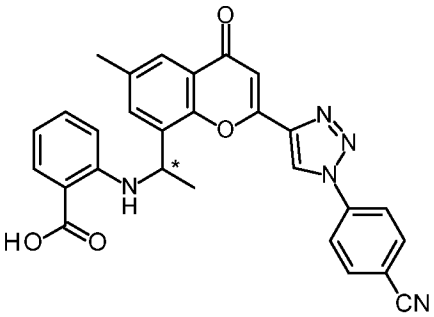
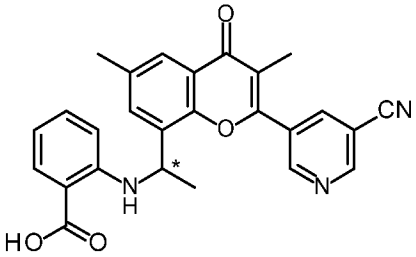
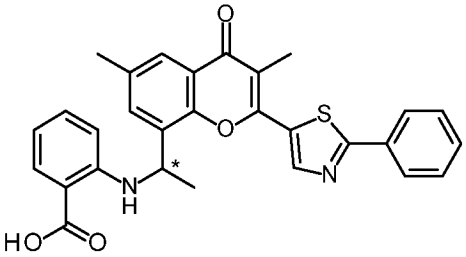
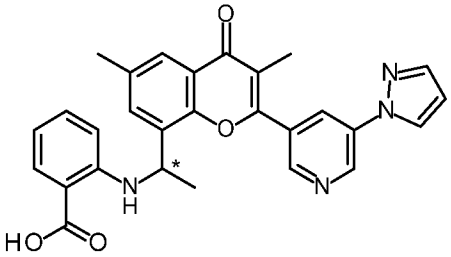
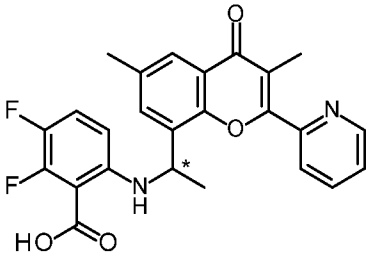
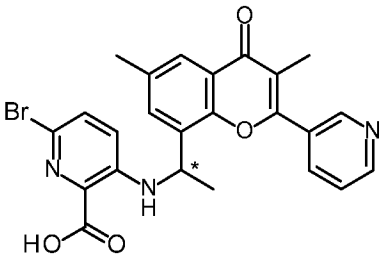
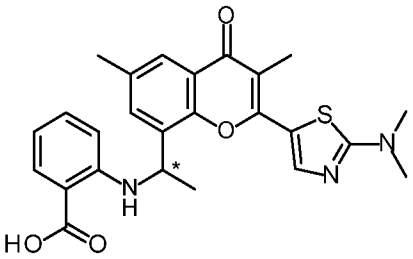
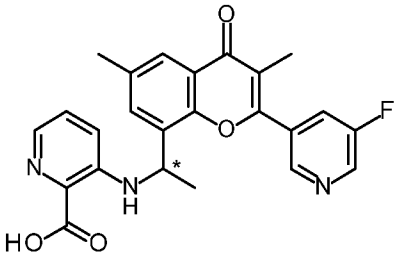
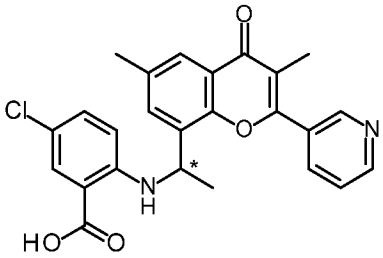
причем связь в положении * является такой, как показано, представляет собой  или  .

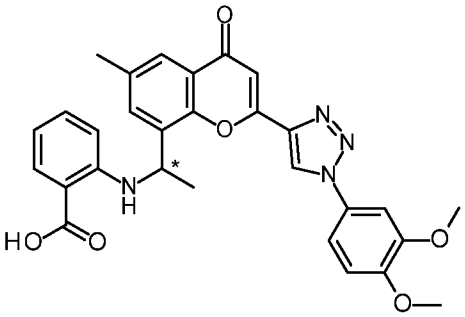
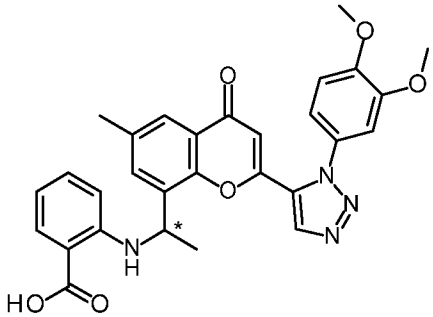
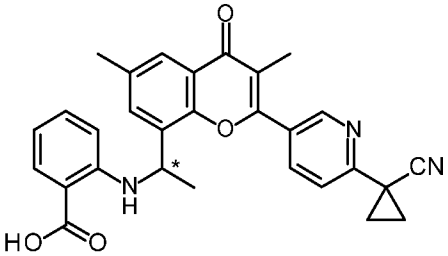
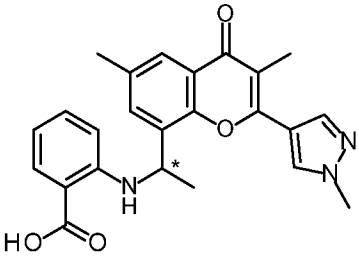
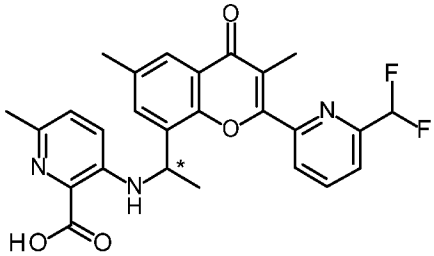
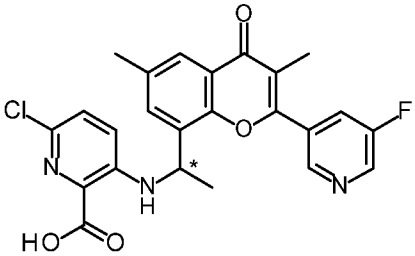
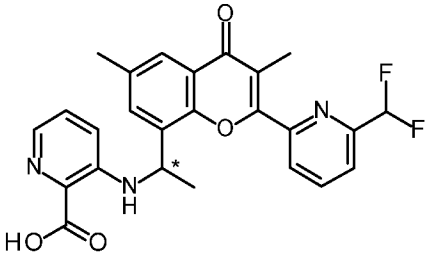
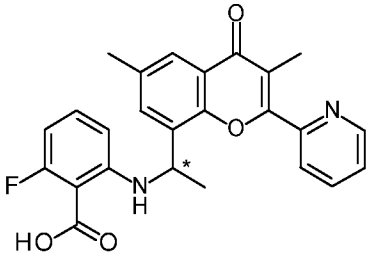
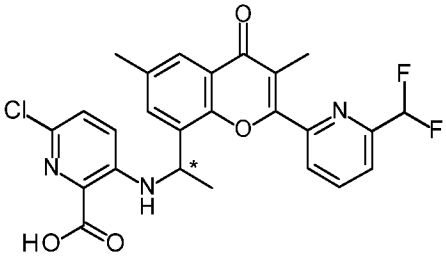
[272] В еще одном дополнительном соединении формулы (I) соединение выбрано из:


; 
;

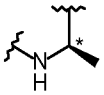
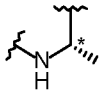

; 
;


; 
; 
;

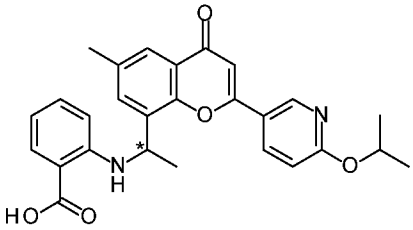

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

; и

;

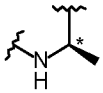
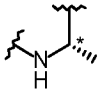
или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений;

причем связь в положении * является такой, как показано, представляет собой  или  .

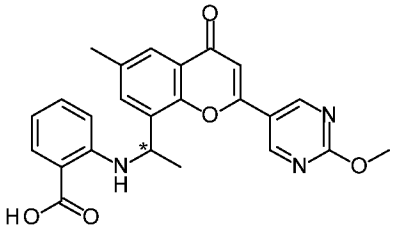
[273] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



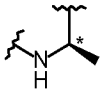
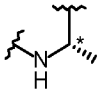
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

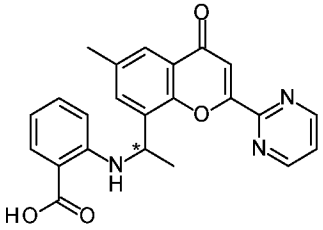
[274] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



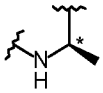
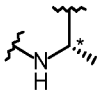
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

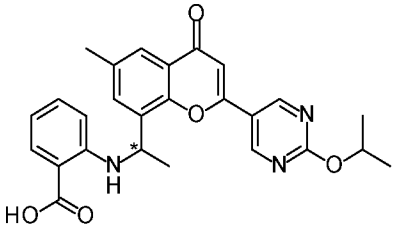
[275] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



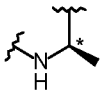
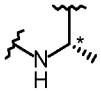
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

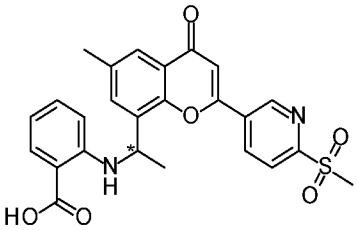
[276] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



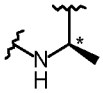
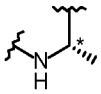
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

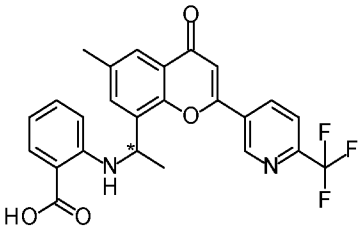
[277] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



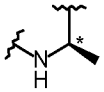
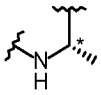
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

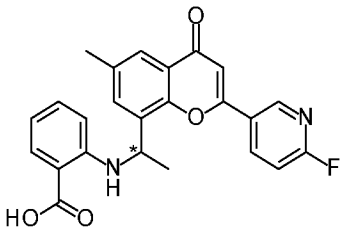
[278] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



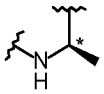
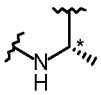
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

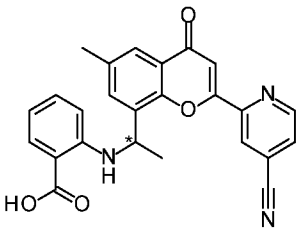
[279] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



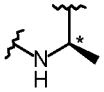
;

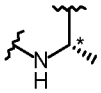
или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

[280] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы

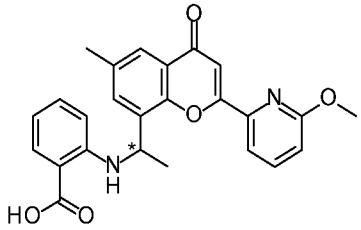


;

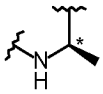
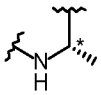
или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в

положении * представляет собой  .

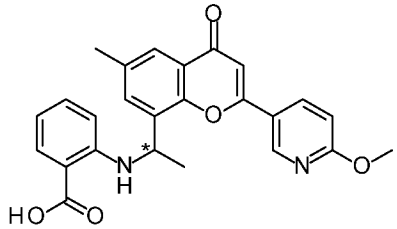
[281] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



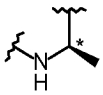
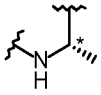
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

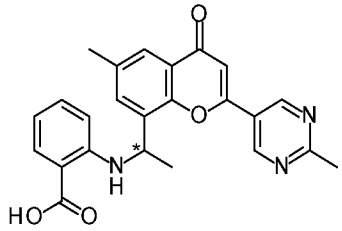
[282] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



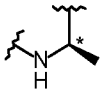
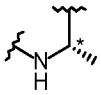
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

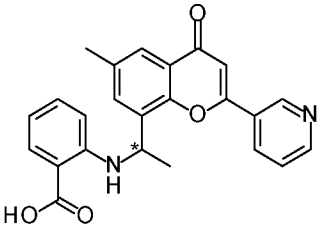
[283] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



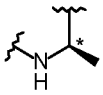
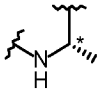
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

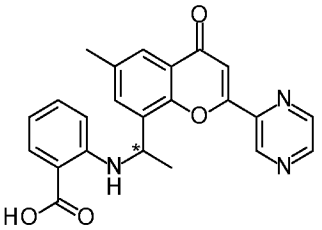
[284] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



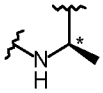
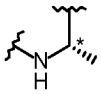
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

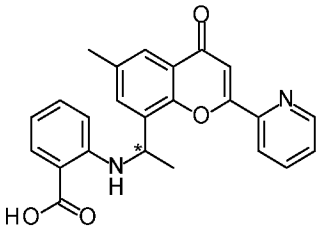
[285] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



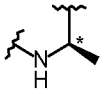
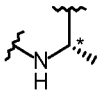
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

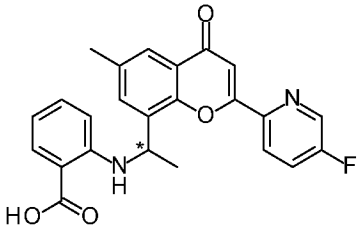
[286] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



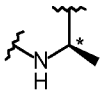
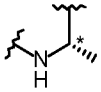
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

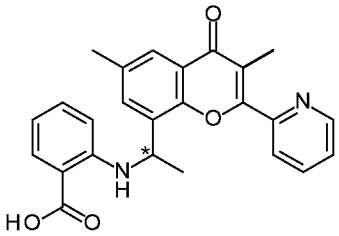
[287] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



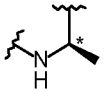
;

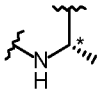
или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

[288] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы

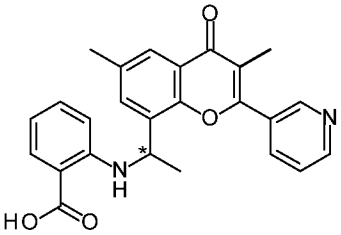


;

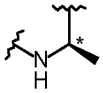
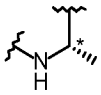
или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в

положении * представляет собой  .

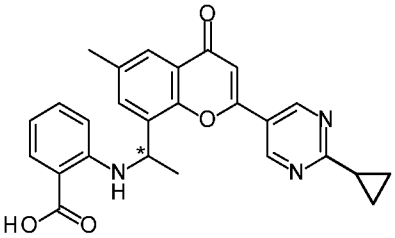
[289] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



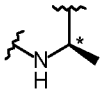
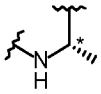
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

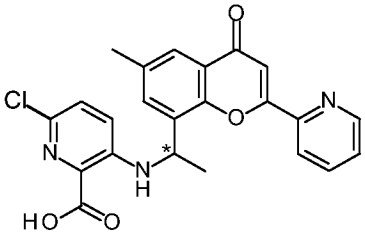
[290] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



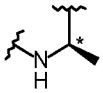
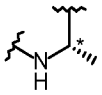
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

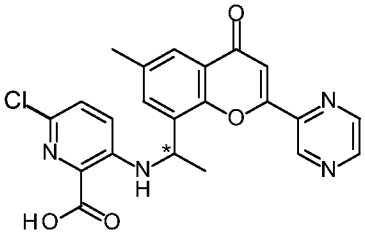
[291] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



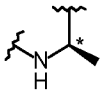
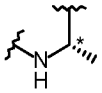
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

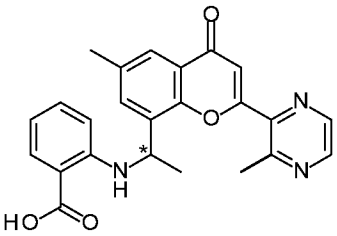
[292] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



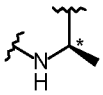
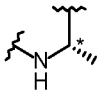
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

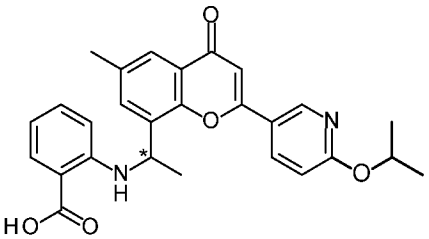
[293] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



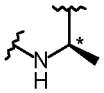
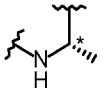
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

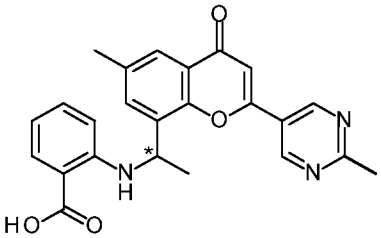
[294] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



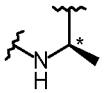
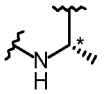
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

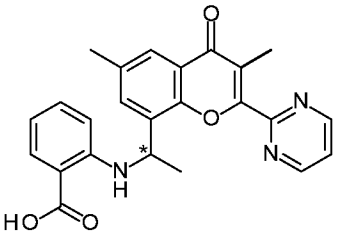
[295] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



;

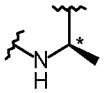
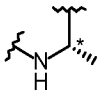
или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

[296] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы

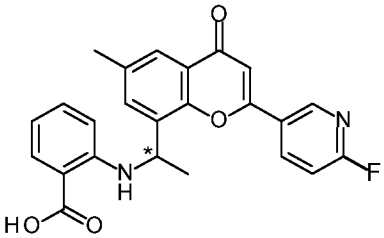


;

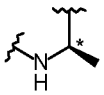
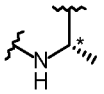
или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в

положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

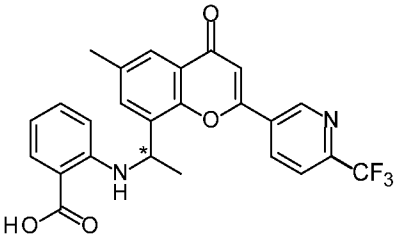
[297] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



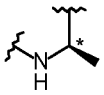
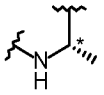
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

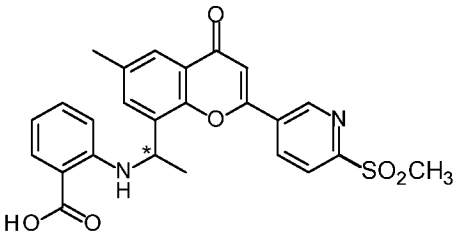
[298] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



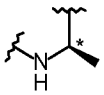
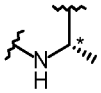
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

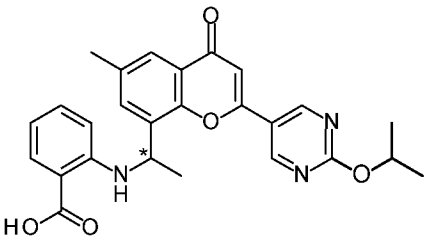
[299] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



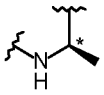
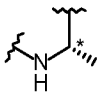
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

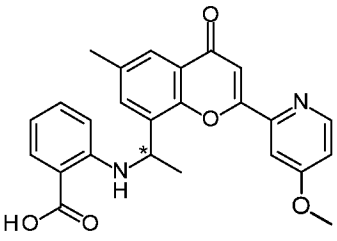
[300] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



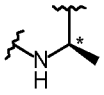
;

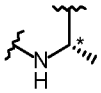
или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

[301] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы

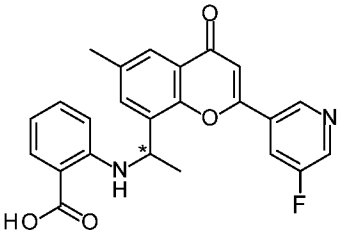


;

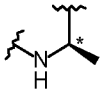
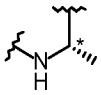
или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в

положении * представляет собой  .

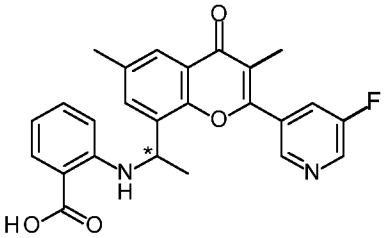
[302] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



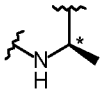
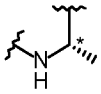
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

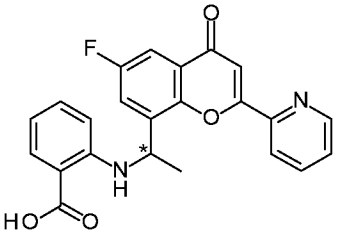
[303] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



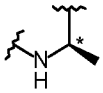
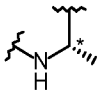
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

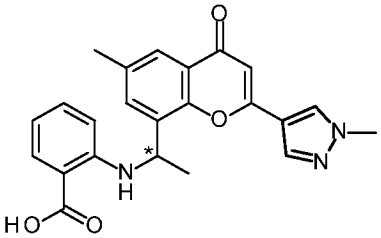
[304] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



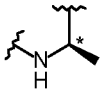
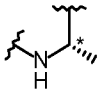
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

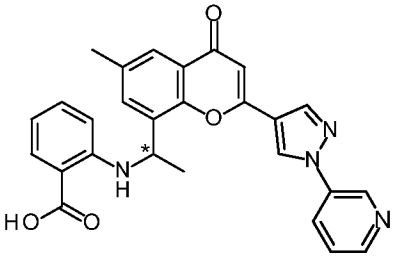
[305] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



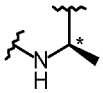
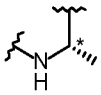
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

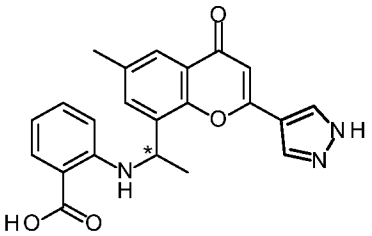
[306] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



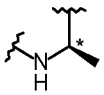
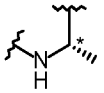
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

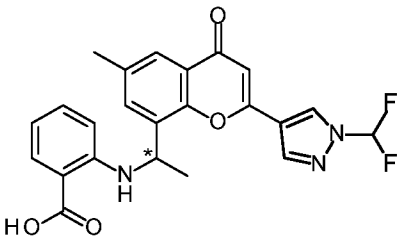
[307] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



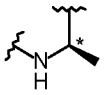
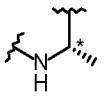
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

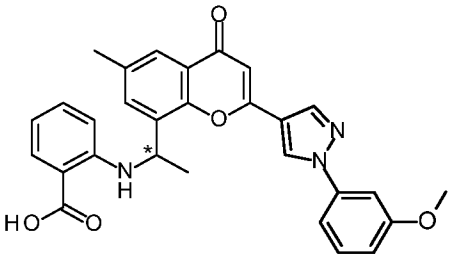
[308] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



;

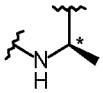
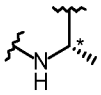
или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

[309] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы

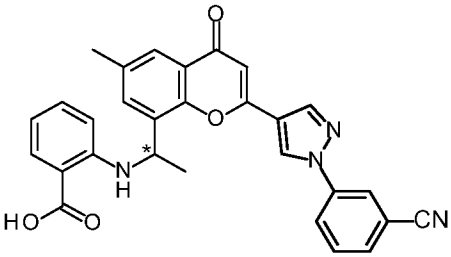


;

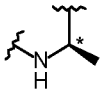
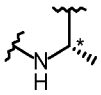
или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в

положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

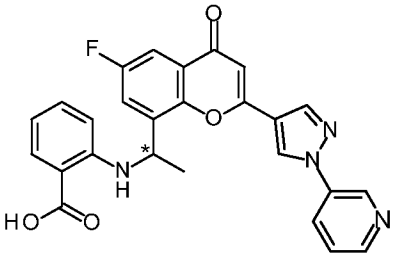
[310] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



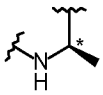
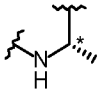
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

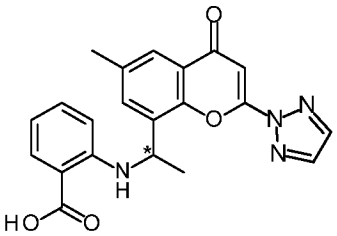
[311] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



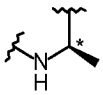
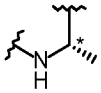
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

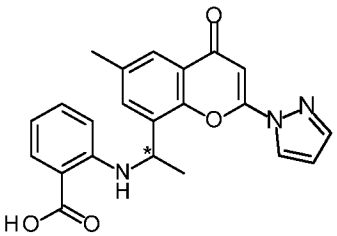
[312] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



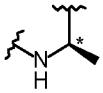
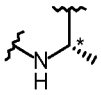
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

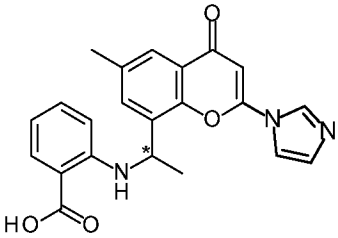
[313] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



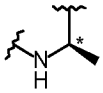
;

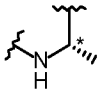
или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

[314] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы

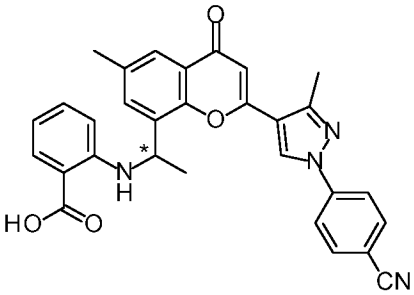


;

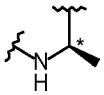
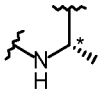
или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в

положении * представляет собой  .

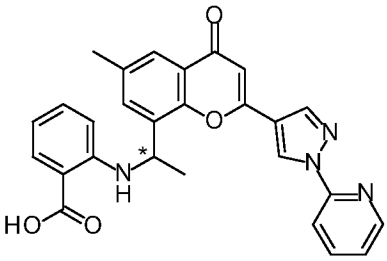
[315] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



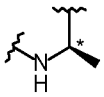
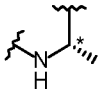
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

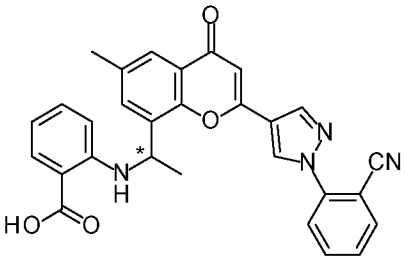
[316] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы

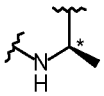
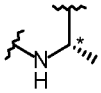


;

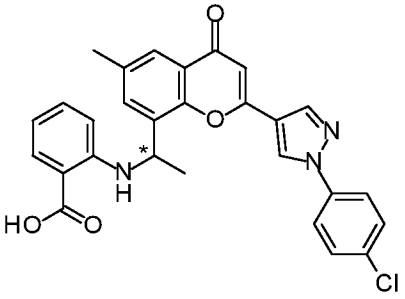
или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

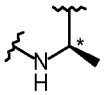
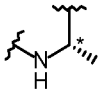
[317] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы


;

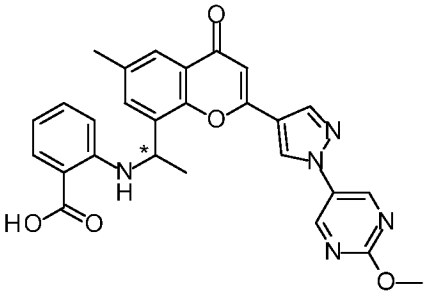
или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

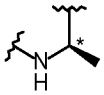
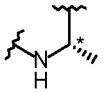
[318] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы


;

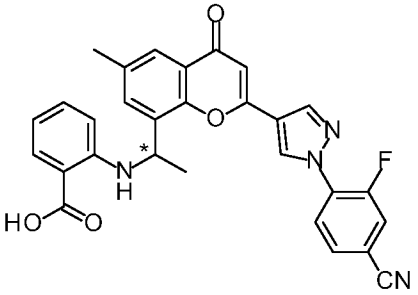
или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

[319] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы

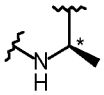
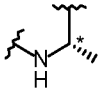

;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

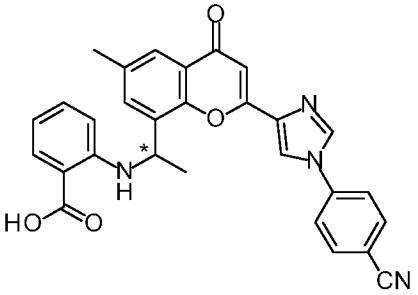
[320] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



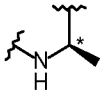
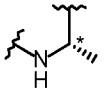
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

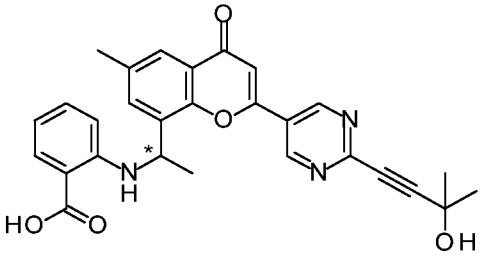
[321] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



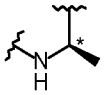
;

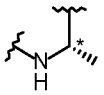
или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

[322] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



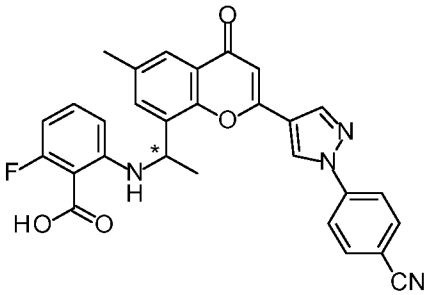
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой 

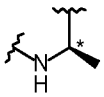
. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой 

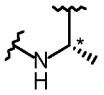
.

[323] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



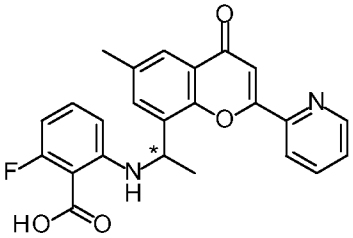
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой 

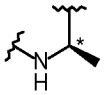
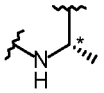
. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой 

.

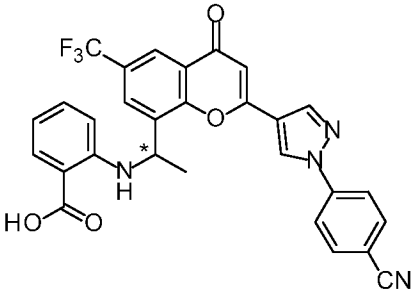
[324] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



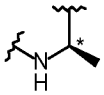
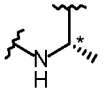
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

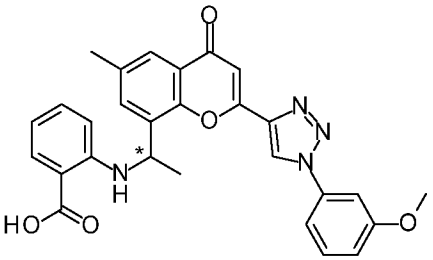
[325] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



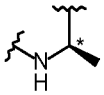
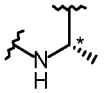
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

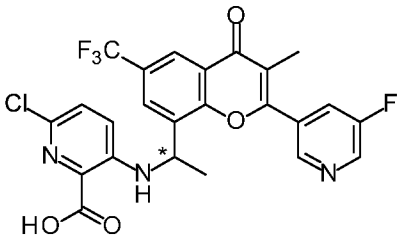
[326] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



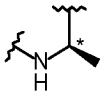
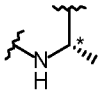
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

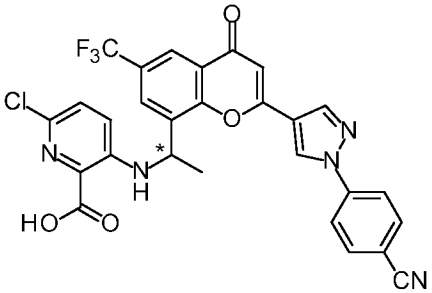
[327] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



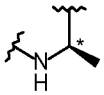
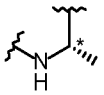
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

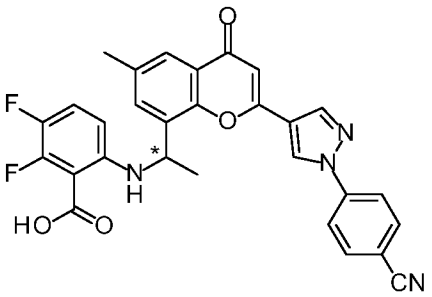
[328] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



;

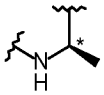
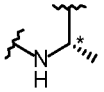
или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

[329] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы

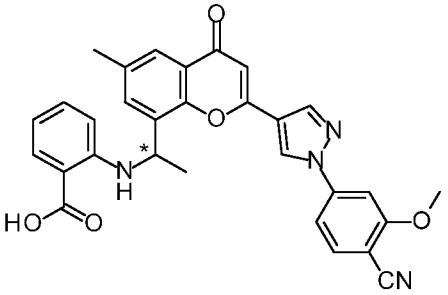


;

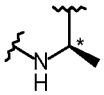
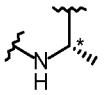
или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в

положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

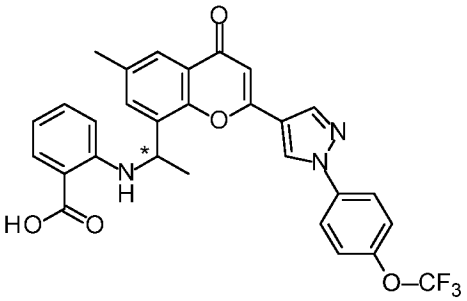
[330] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



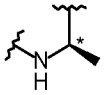
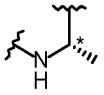
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

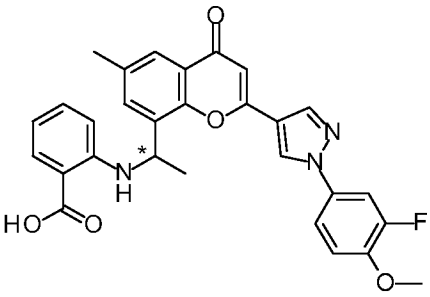
[331] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



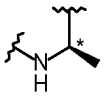
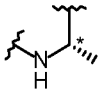
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

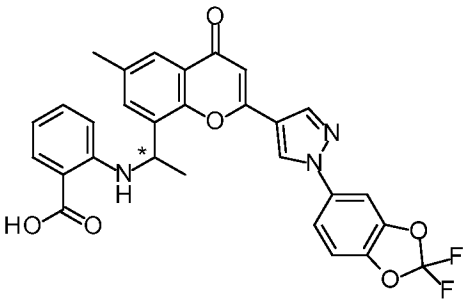
[332] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



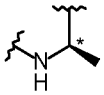
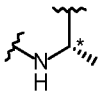
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

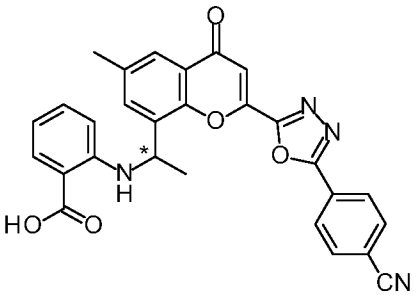
[333] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



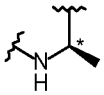
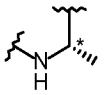
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

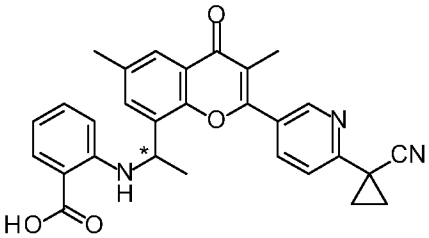
[334] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



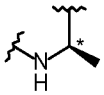
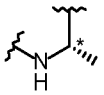
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

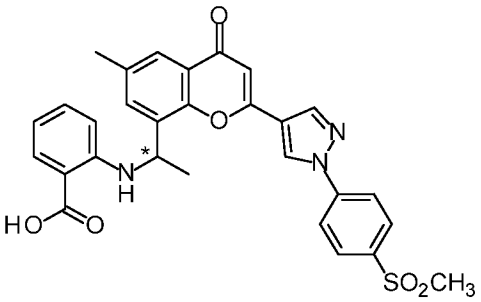
[335] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



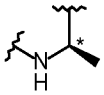
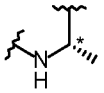
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

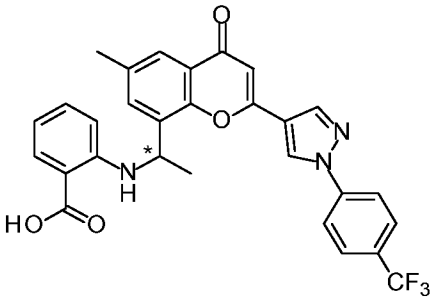
[336] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



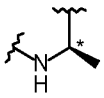
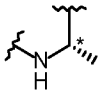
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

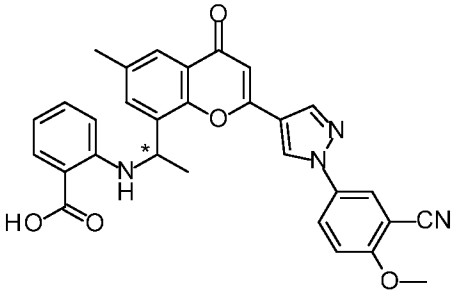
[337] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



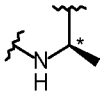
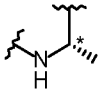
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

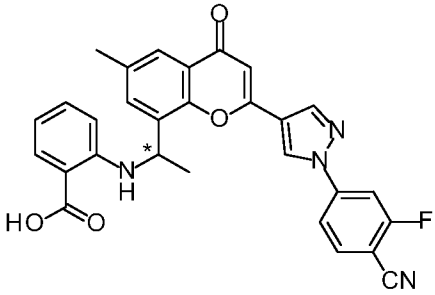
[338] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



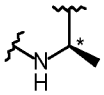
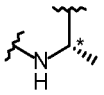
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

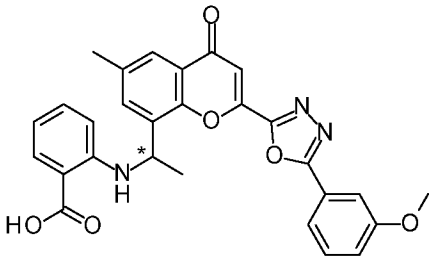
[339] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



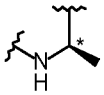
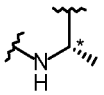
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

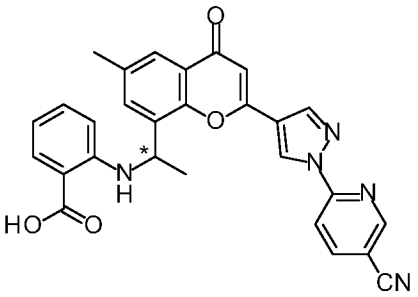
[340] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



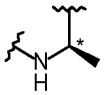
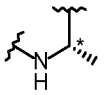
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

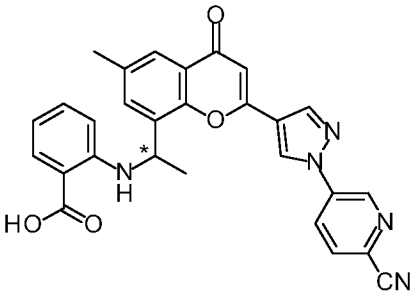
[341] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



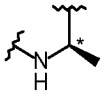
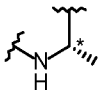
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

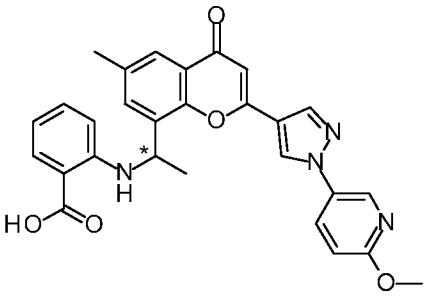
[342] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



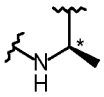
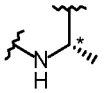
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

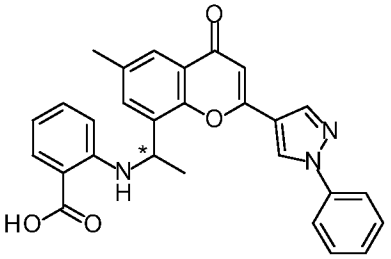
[343] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



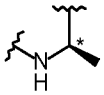
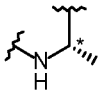
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

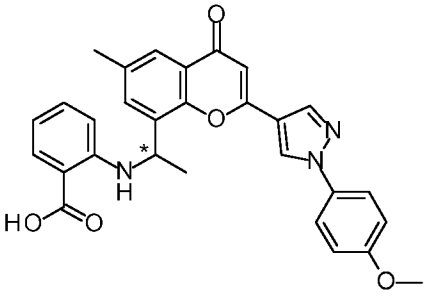
[344] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



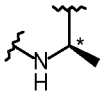
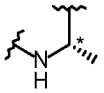
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

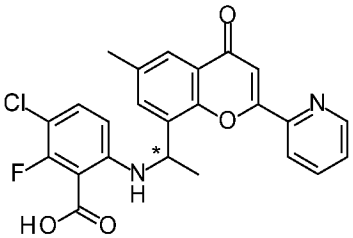
[345] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



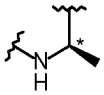
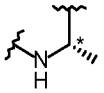
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

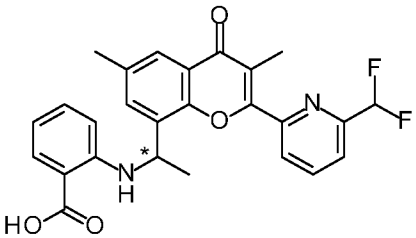
[346] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



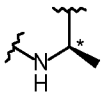
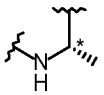
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

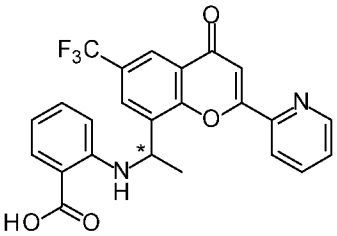
[347] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



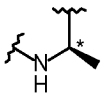
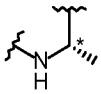
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

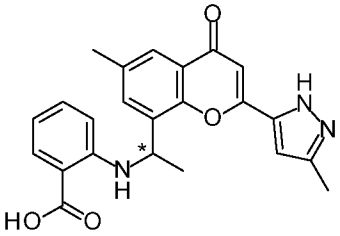
[348] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



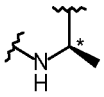
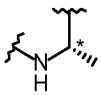
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

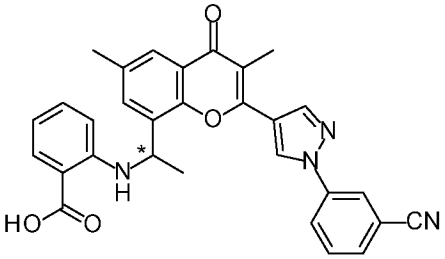
[349] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



;

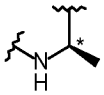
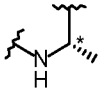
или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

[350] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы

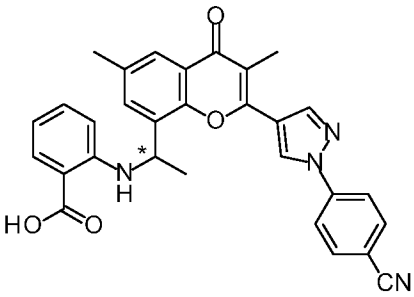


;

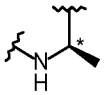
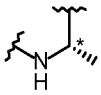
или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в

положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

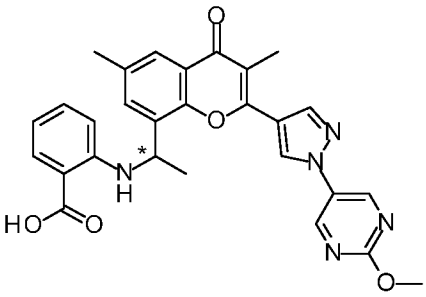
[351] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



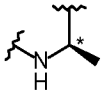
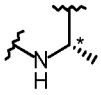
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

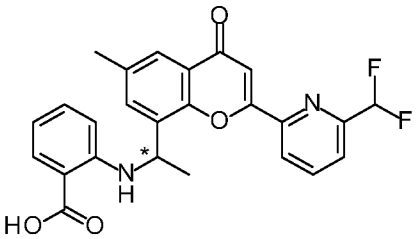
[352] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



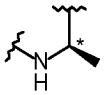
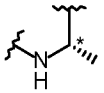
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

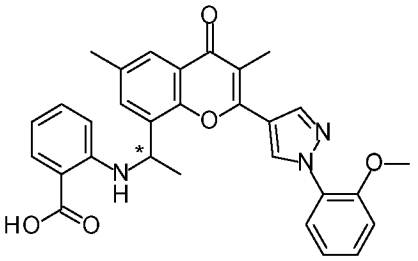
[353] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



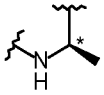
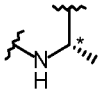
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

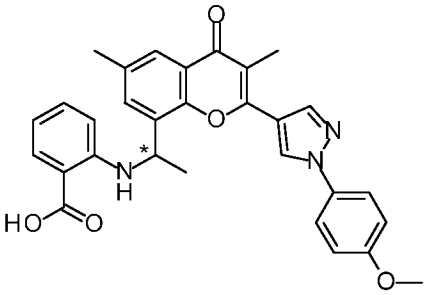
[354] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



;

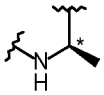
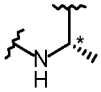
или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

[355] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы

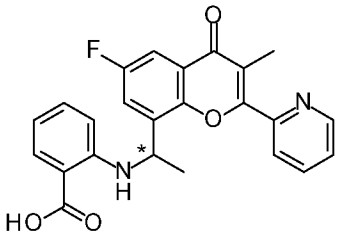


;

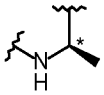
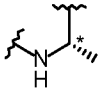
или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в

положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

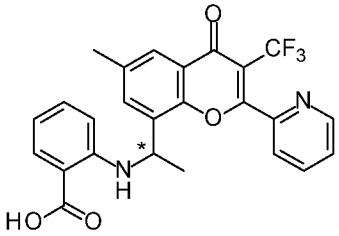
[356] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



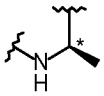
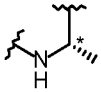
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

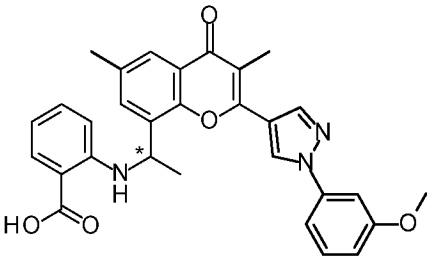
[357] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



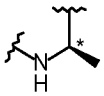
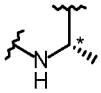
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

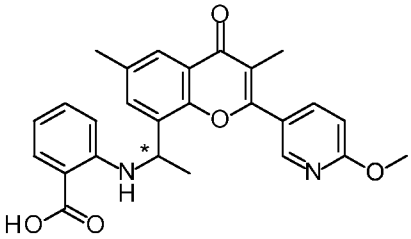
[358] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



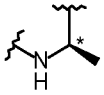
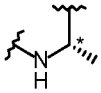
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

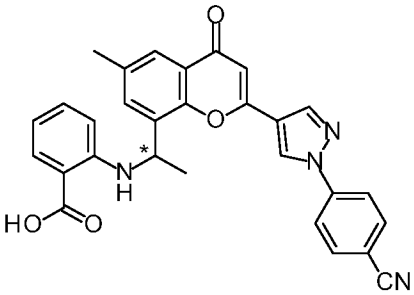
[359] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



;

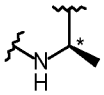
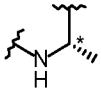
или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

[360] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы

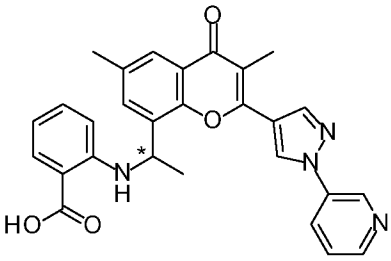


;

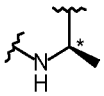
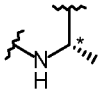
или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в

положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

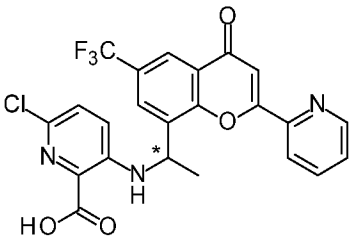
[361] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



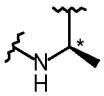
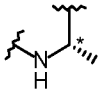
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

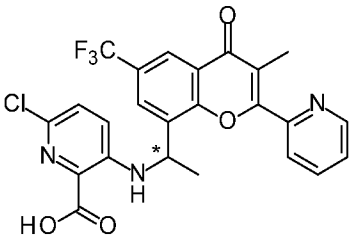
[362] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



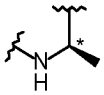
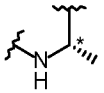
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

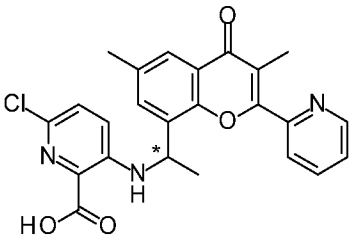
[363] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



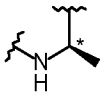
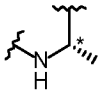
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

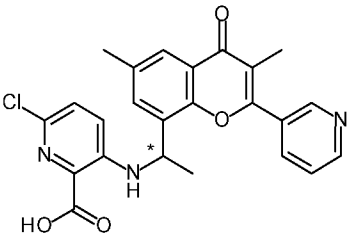
[364] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



;

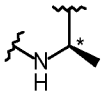
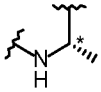
или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

[365] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы

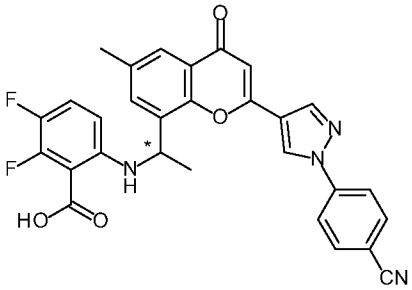


;

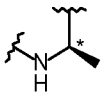
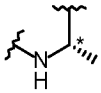
или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в

положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

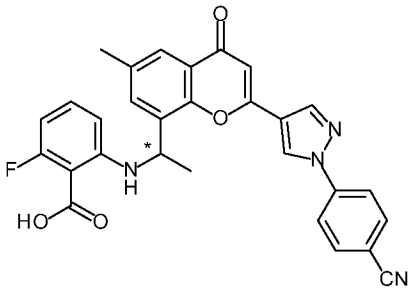
[366] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



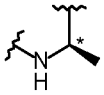
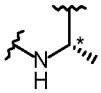
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

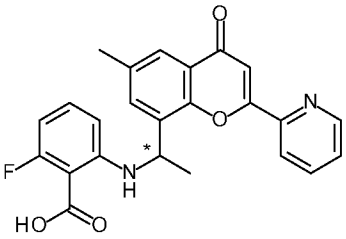
[367] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



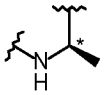
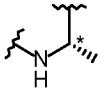
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

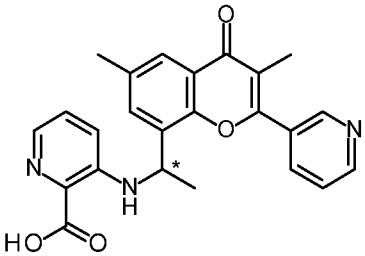
[368] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



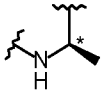
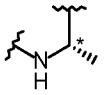
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

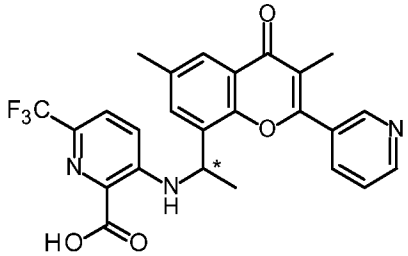
[369] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



;

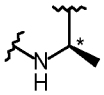
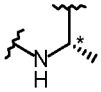
или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

[370] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы

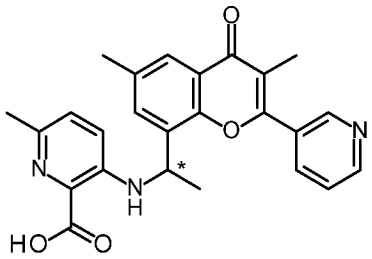


;

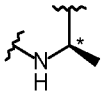
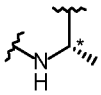
или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в

положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

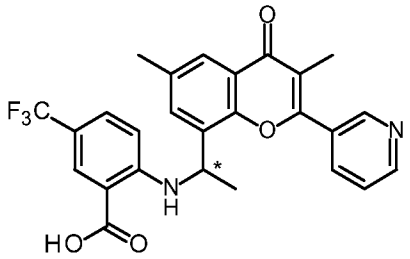
[371] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



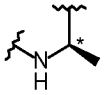
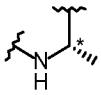
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

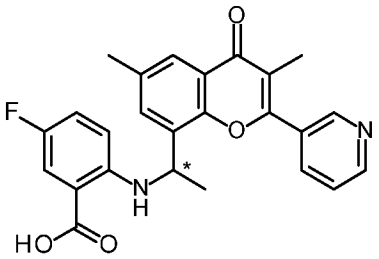
[372] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



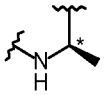
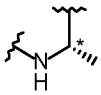
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

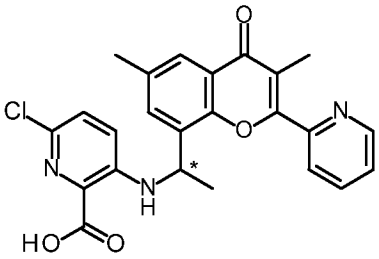
[373] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



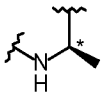
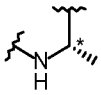
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

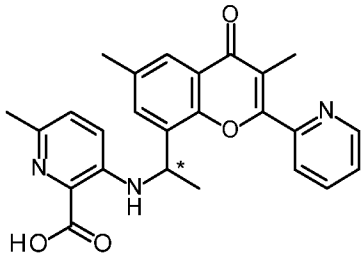
[374] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



;

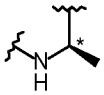
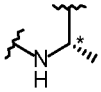
или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

[375] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы

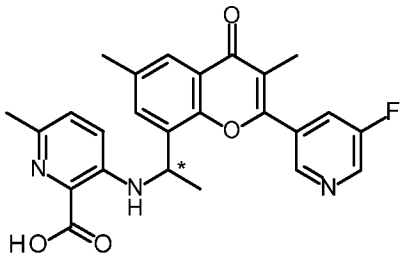


;

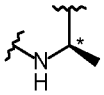
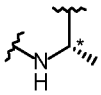
или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в

положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

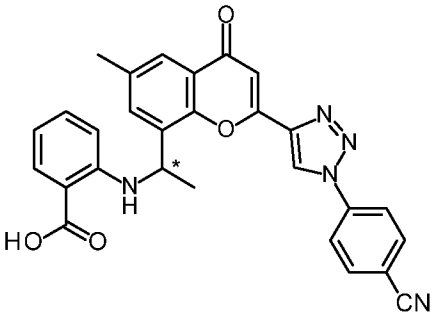
[376] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



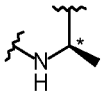
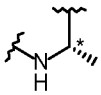
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

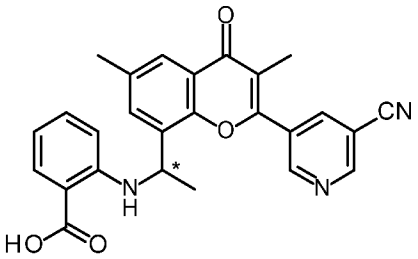
[377] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



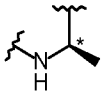
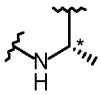
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

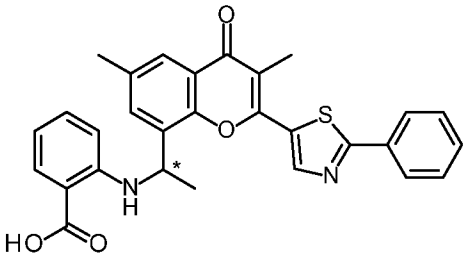
[378] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



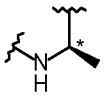
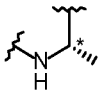
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

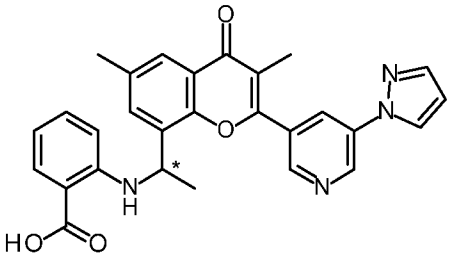
[379] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



;

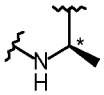
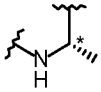
или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

[380] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы

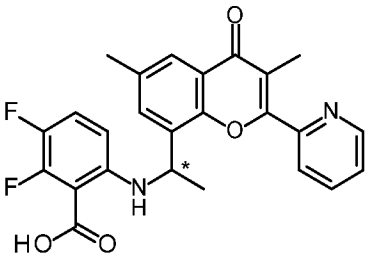


;

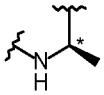
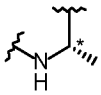
или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в

положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

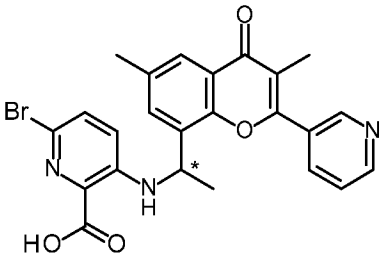
[381] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



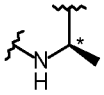
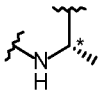
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

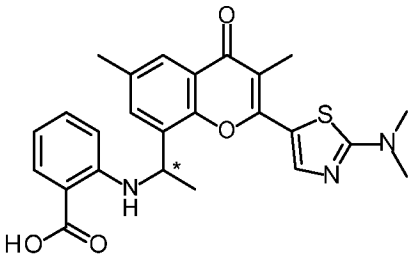
[382] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



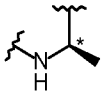
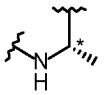
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

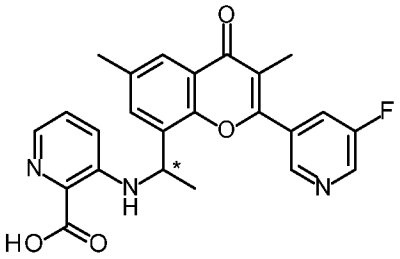
[383] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



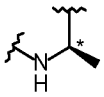
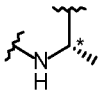
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

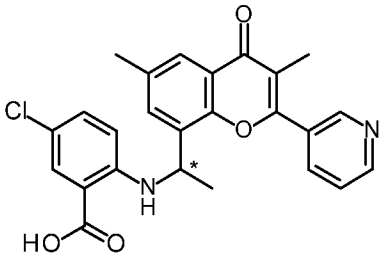
[384] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



;

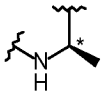
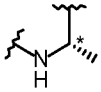
или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

[385] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы

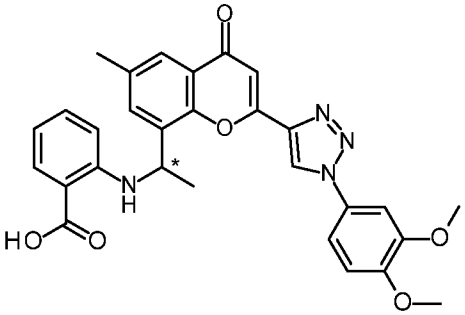


;

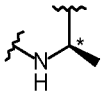
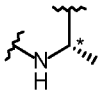
или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в

положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

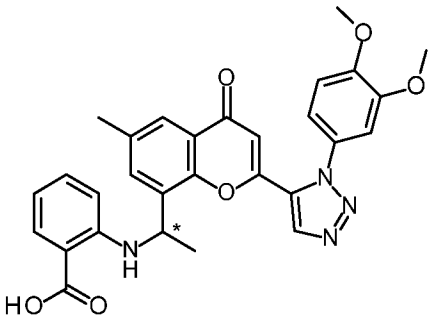
[386] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



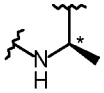
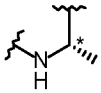
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

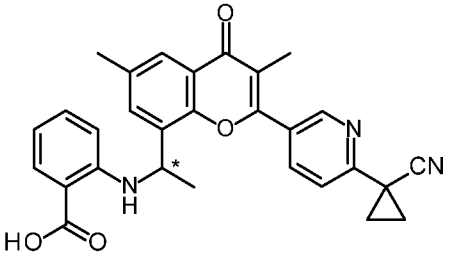
[387] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



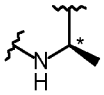
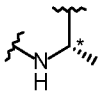
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

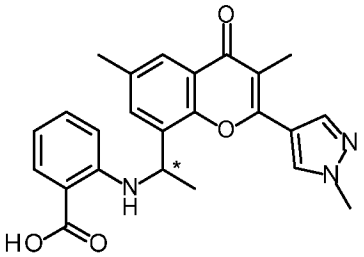
[388] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



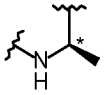
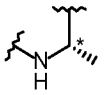
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

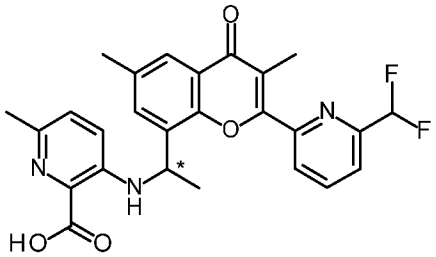
[389] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



;

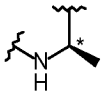
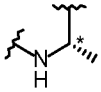
или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

[390] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы

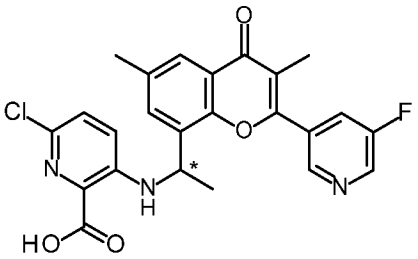


;

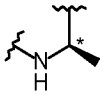
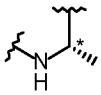
или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в

положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

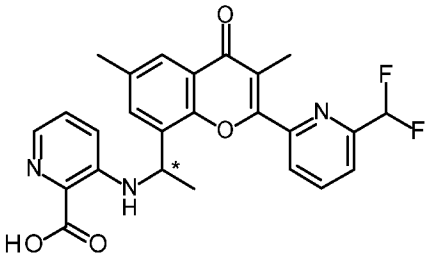
[391] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



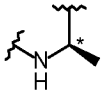
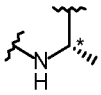
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

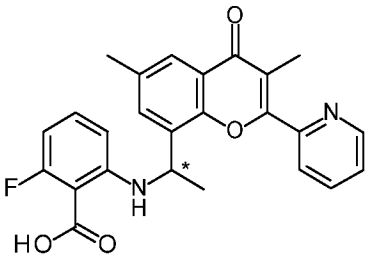
[392] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



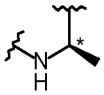
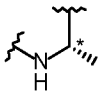
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

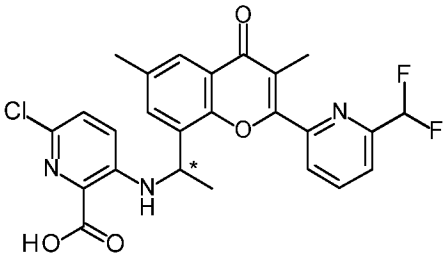
[393] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



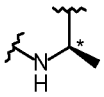
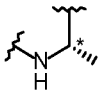
;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

[394] Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



;

или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  . В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой  .

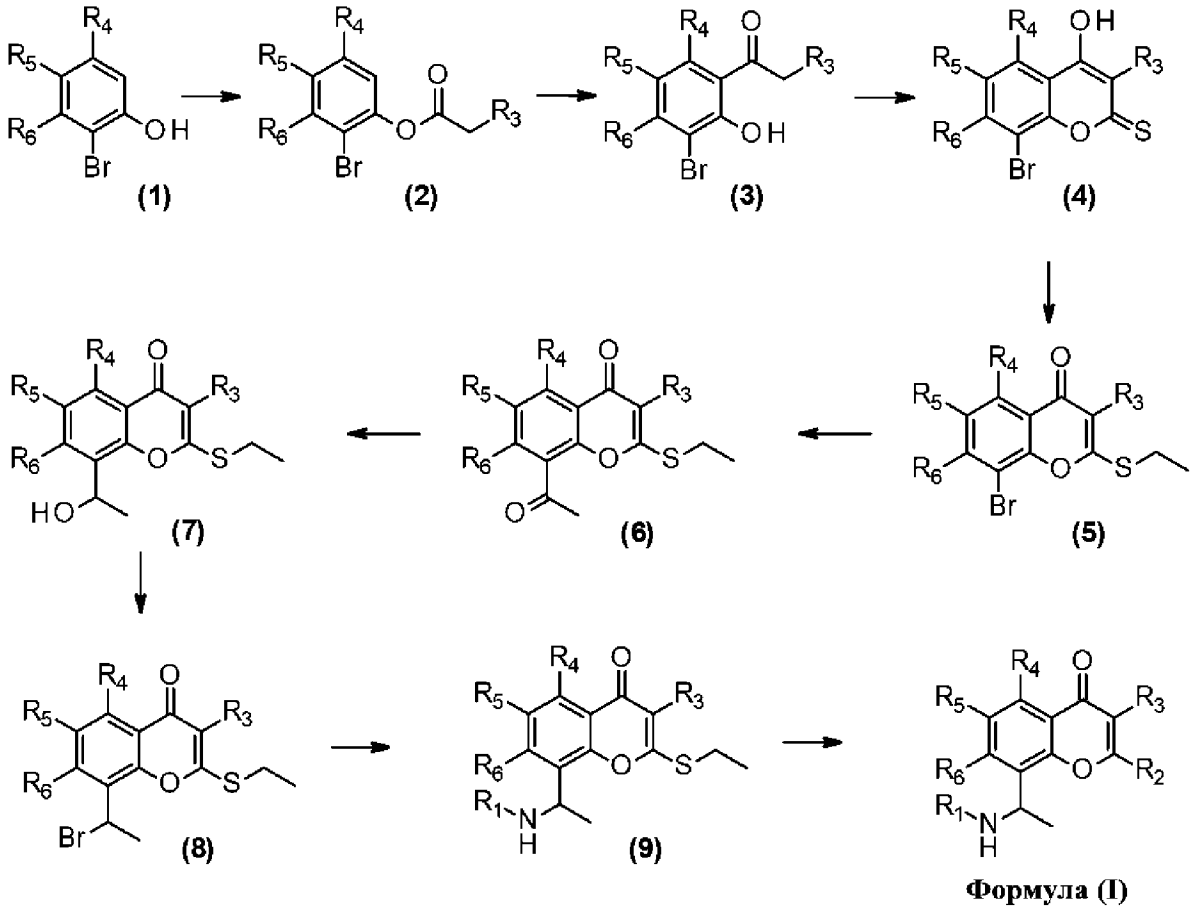
[395] Фармацевтически приемлемая соль соединения настоящего изобретения представляет собой, например, соль присоединения кислоты соединения изобретения, которое является достаточно основным, например соль присоединения кислоты, например неорганической или органической кислоты, например хлористводородной, бромистоводородной, серной, фосфорной, трифторуксусной, муравьиной, лимонной, метансульфонатной или малеиновой кислоты. Кроме того, фармацевтически приемлемая соль соединения настоящего изобретения, которое является достаточно кислотным, представляет собой соль с щелочным металлом, например натриевую или калиевую соль, соль с щелочноземельным металлом, например кальциевую или магниевую соль, аммониевую соль или соль с органическим основанием, которое предоставляет фармацевтически приемлемый катион, например соль с метиламином, диметиламином,

диэтиламином, триметиламином, пиперидином, морфолином или трис-(2-гидроксиэтил)амином. Фармацевтически приемлемые соли и общая методика их получения хорошо известны в данной области (*см.,* например, P.Stahl, *et al. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, 2nd Revised Edition (Wiley-VCH, 2011); S.M. Berge, *et al.*, Pharmaceutical Salts, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 66, No. 1, January 1977).

[396] Дополнительные примеры «фармацевтически приемлемых солей» включают, например, водорастворимые и неводорастворимые соли, такие как ацетатные, амсонатные (4,4-диаминостильбен-2,2-дисульфонатные), бензолсульфонатные, бензоатные, бикарбонатные, бисульфатные, битартратные, боратные, бромидные, бутиратные, кальциевые, кальций-эдетатные, камзилатные, карбонатные, хлоридные, цитратные, клавуланатные, дигидрохлоридные, эдетатные, эдизилатные, эстолатные, эзилатные, фумаратные, глюцептатные, глюконатные, глутаматные, гликоллиларсанилатные, гексафторфосфатные, гексилрезорцинатные, гидрабаминовые, гидробромидные, гидрохлоридные, гидроксинафтоатные, иодидные, изетионатные, лактатные, лактобионатные, лауратные, магниевые, малатные, малеатные, манделатные, мезилатные, метилбромидные, метилнитратные, метилсульфатные, мукатные, напсилатные, нитратные, аммониевая соль N-метилглюкамина, 3-гидрокси-2-нафтоатные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, пантотенатные, фосфатные/дифосфатные, пикратные, полигалактуронатные, пропионатные, p-толуолсульфонатные, салицилатные, стеаратные, субацетатные, сукцинатные, сульфатные, сульфосалицилатные, таннатные, тартратные, теоклатные, тозилатные, триэтиодидные и валератные соли.

[397] Соединения настоящего изобретения могут быть получены различными способами, хорошо известными специалистам в области органического синтеза. Например, соединения настоящего изобретения могут быть синтезированы способами, описанными ниже, вместе со способами синтеза, известными в области синтетической органической химии, или их вариантами, понятными специалистам в данной области техники. Предпочтительные способы включают, без ограничений, способы, описанные ниже. Соединения настоящего изобретения можно синтезировать посредством осуществления стадий, описанных в общих схемах 1, 2 и 3. Исходные вещества либо доступны в продаже, либо получены известными способами, описанными в литературных источниках, или так, как показано ниже.

Схема 1



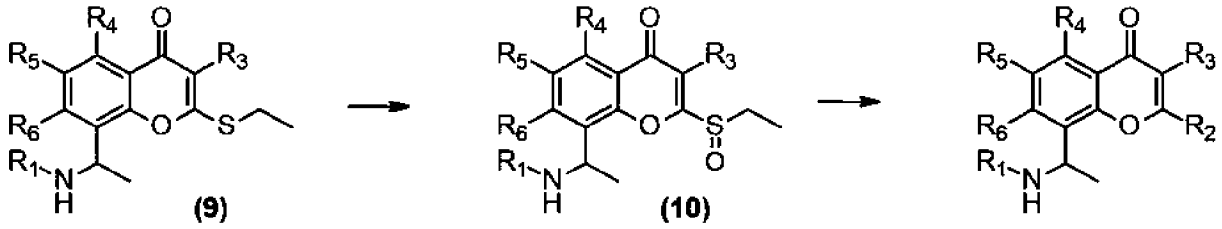
[398] На схеме 1 показано получение соединений формулы (I), в которых **R** представляет собой –H, $\mathbf{R_7}$ представляет собой метил, а $\mathbf{R_8}$ представляет собой –H. Ацилирование замещенного фенола (1) может давать сложный эфир (2). Сложный эфир (2) может подвергаться перегруппировке в условиях воздействия кислоты Льюиса (например, $AlCl_3$) или кислоты Бренстеда (например, трифлатной кислоты) с получением гидроксиарилкетона (3). Основное депротонирование кетона (3) в присутствии дисульфида углерода приводит к получению бициклического хромен-2-тиона (4).

[399] Алкилирование тиона (4) в основных условиях приводит к получению простого тиолэфира (5). Фенилбромид (5) можно ацилировать посредством палладиевого катализа с получением ацилхромен-4-она (6). Арилкетон (6) может быть восстановлен до гидроксисоединения (7) таким реагентом, как боргидрид натрия. Применение галогенирующего агента, такого как трибромид фосфора, может быть использовано для превращения гидроксисоединения (7) в галогенированное соединение (8).

[400] Галогеновое соединение (8) можно использовать для алкилирования ариламина или гетероариламина с получением ариламина или гетероариламина (9). Тиоловый простой эфир (9) может быть преобразован в соединения формулы (I) с использованием катализа переходных металлов для объединения гетероарилбороновых кислот, бороновых сложных эфиров или других агентов сочетания с последующим

гидролизом сложного эфира, присутствующего в R_1.

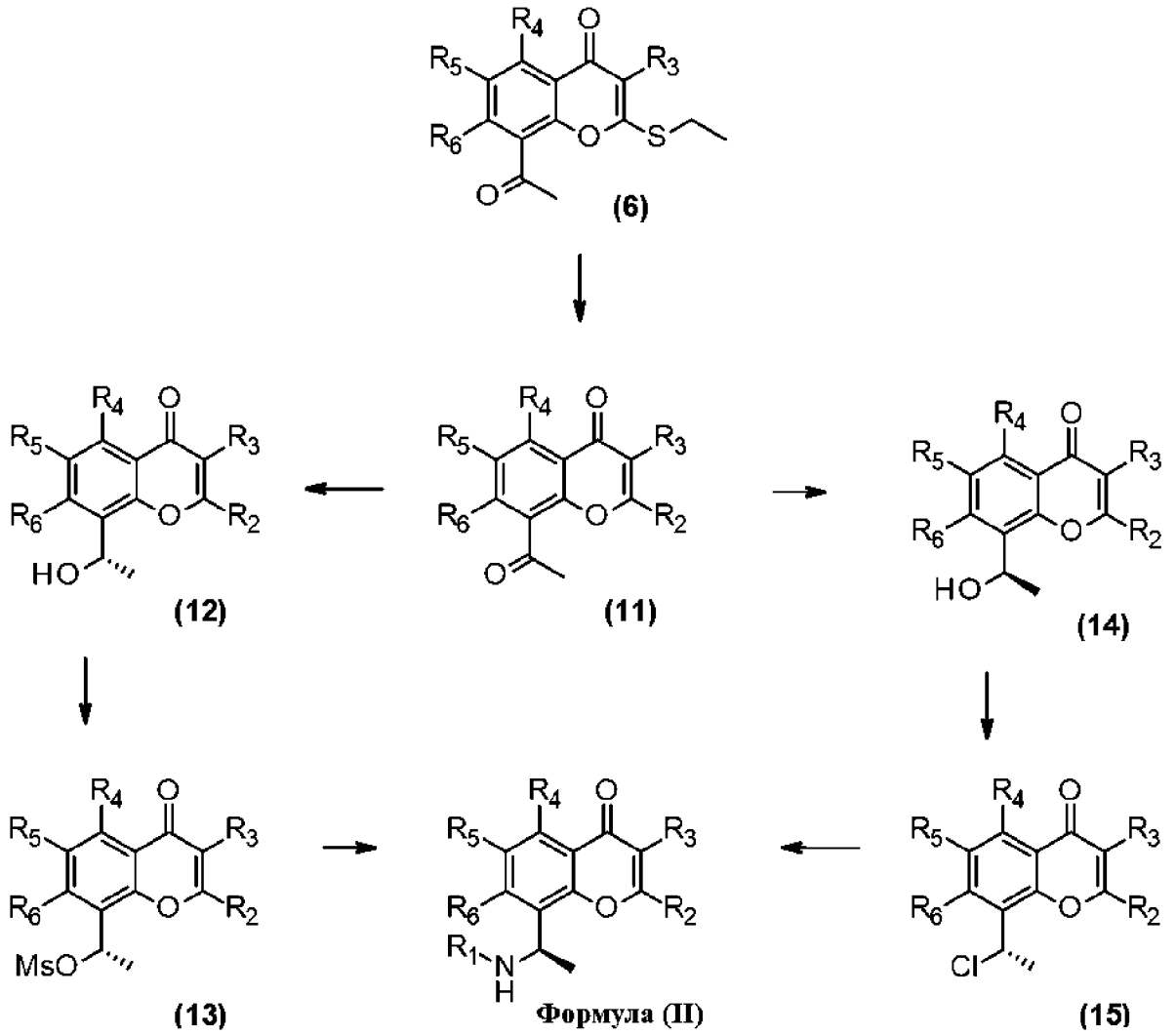
Схема 2



Формула (I)

[401] На схеме 2 показано другое получение соединений формулы (I), в которых **R** представляет собой –H, $\mathbf{R_7}$ представляет собой метил, а $\mathbf{R_8}$ представляет собой –H. Окисление тиолового простого эфира (9) с помощью окислителя, такого как *m*-CPBA, может давать сульфоксид (10). Сульфоксид (10) может быть преобразован в соединения формулы (I) посредством замещения различными гетероарильными группами.

Схема 3



[402] На схеме 3 показано получение соединений формулы (II), в которых **R** представляет собой –H, а $\mathbf{R_7}$ представляет собой метил. Тиоловый простой эфир (6) может быть преобразован в 2-замещенный хроменон (11) с использованием катализа переходных металлов для объединения гетероарилбороновых кислот, бороновых сложных эфиров или других агентов сочетания. Кетон (11) может быть восстановлен до гидроксисоединения (12) хиральным катализатором, таким как катализатор Noyori. Гидроксильное соединение (12) может быть преобразовано в уходящую группу с ангидридом метансульфоновой кислоты или метансульфонилхлоридом с получением мезилата (13). Мезилат (13) можно использовать для алкилирования ариламина или гетероариламина с получением соединений формулы (II) после гидролиза сложного эфира, присутствующего в R_1.

[403] Альтернативно кетон (11) может быть восстановлен до гидроксисоединения (14) хиральным катализатором, таким как катализатор Noyori. Гидроксильная группа может быть преобразована в хлорид (15) хлорирующим агентом, таким как 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазин. Хлорид (15) можно впоследствии

использовать для алкилирования ариламина или гетероариламина с получением соединений формулы (II) после гидролиза сложного эфира, присутствующего в R_1.

Фармацевтические композиции

[404] В некоторых аспектах в настоящем описании обеспечена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), (II) или (III) в качестве активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании обеспечена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых носителей или эксципиентов.

[405] В данном контексте термин «композиция» включает продукт, содержащий указанные ингредиенты в указанных количествах, а также любой другой продукт, который прямо или косвенно образуется в результате объединения указанных ингредиентов в указанных количествах.

[406] Соединения формулы (I), (II) или (III) могут быть составлены для перорального введения в такие формы как таблетки, капсулы (каждая из которых включает лекарственные формы с устойчивым высвобождением или с высвобождением по времени), пилюли, порошки, гранулы, эликсиры, настойки, суспензии, сиропы и эмульсии. Соединения формулы (I), (II) или (III) могут также быть составлены для внутривенного (болюсного или инфузионного), интраперитонеального, местного, подкожного, внутримышечного или трансдермального (например, пластыри) введения, в каждом случае с использованием форм, известных специалистам в области фармацевтики.

[407] Лекарственная форма согласно настоящему описанию может быть в форме водного раствора, содержащего водный носитель. Компонент водного носителя может содержать воду и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Подходящие приемлемые вспомогательные вещества включают вещества, выбранные из группы, состоящей из агентов для повышения растворимости, хелатообразующих агентов, консервантов, регуляторов тоничности, агентов для изменения вязкости / суспендирующих агентов, буферов и агентов, модифицирующих pH, а также их смеси.

[408] В соответствии с дополнительным аспектом настоящего описания, предложена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение любой из формул, описанных в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

[409] Композиции согласно настоящему описанию могут быть в форме, подходящей для перорального применения (например, в форме таблеток, пастилок для рассасывания, твердых или мягких капсул, водных или масляных суспензий, эмульсий, диспергируемых порошков или гранул, сиропов или эликсиров), для местного применения (например, в форме кремов, мазей, гелей или водных или масляных растворов или суспензий), для введения посредством ингаляции (например, в форме тонкоизмельченного порошка или жидкого аэрозоля), для введения посредством инсуффляции (например, в форме тонкоизмельченного порошка) или для парентерального введения (например, в форме стерильного или масляного раствора для внутривенного, подкожного, внутримышечного, интраперитонеального или внутримышечного введения доз

или в форме суппозитория для ректального введения доз).

[410] Композиции согласно настоящему описанию могут быть получены обычными способами с применением обычных фармацевтических вспомогательных веществ, известных в данной области техники. Так, композиции, предназначенные для перорального применения, могут содержать, например, один или более окрашивающих агентов, подсластителей, ароматизаторов и/или консервантов.

Способы применения

[411] В некоторых аспектах в настоящем описании предложен способ модулирования активности PI3K (например, PI3Kα) (например, *in vitro* или *in vivo*), включающий приведение в контакт клетки с терапевтически эффективным количеством соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли.

[412] В некоторых аспектах настоящего описания предложен способ лечения или предотвращения заболевания или расстройства, описанного в настоящем документе, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции настоящего описания.

[413] В некоторых аспектах в настоящем описании предложен способ лечения заболевания или расстройства, описанного в настоящем документе, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции настоящего описания.

[414] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство связано с вовлеченной активностью PI3K. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой заболевание или расстройство, в которое вовлечена активность PI3K.

[415] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой рак.

[416] В некоторых вариантах осуществления рак выбран из острого лимфобластного лейкоза (ALL), острого миелоидного лейкоза (AML), адренокортикальной карциномы, рака на фоне СПИДа, лимфомы на фоне СПИДа, анального рака, астроцитомы, базально-клеточной карциномы, рака желчных протоков, рака мочевого пузыря, рака кости, остеосаркомы, злокачественной фиброзной гистиоцитомы, опухолей головного мозга, рака молочной железы, бронхиальных опухолей, лимфомы Беркитта, карциноидной опухоли, рака с неизвестной первичной локализацией, сердечных опухолей (сердца), атипичной тератоидной/рабдоидной опухоли, первичной лимфомы ЦНС, рака шейки матки, холангиокарциномы, хордомы, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронического миелогенного лейкоза (CML), колоректального рака, краниофарингиомы, кожной t-клеточной лимфомы, грибовидного микоза, синдрома Сезари, протоковой карциномы in situ (DCIS), эмбриональных опухолей, медуллобластомы, рака эндометрия, эпендимомы, рака пищевода, эстезионейробластомы, саркомы Юинга, экстракраниальной эмбрионально-клеточной опухоли, внегонадной эмбрионально-клеточной опухоли, рака фаллопиевой трубы, рака желчного пузыря, рака желудка, желудочно-кишечной карциноидной опухоли, злокачественных желудочно-кишечных стромальных опухолей (GIST), эмбрионально-клеточных опухолей, гестационной

трофобластической болезни, лейкоза ворсистых клеток, рака головы и шеи, гепатоцеллюлярного рака, гистиоцитоза из клеток Лангерганса, лимфомы Ходжкина, опухолей островковых клеток, панкреатических нейроэндокринных опухолей, саркомы Капоши, рака почки, рака гортани, лейкоза, рака печени, рака легкого, лимфомы, рака груди у мужчин, интраокулярной меланомы, карциномы из клеток Меркеля, злокачественной мезотелиомы, метастатического рака, метастатического плоскоклеточного рака шеи, карциномы срединного тракта с изменениями гена nut, рака полости рта, синдрома множественной эндокринной неоплазии, множественной миеломы / новообразований из плазматических клеток, миелодиспластических синдромов, миелодиспластических неоплазм, миелопролиферативных неоплазм, хронической миелопролиферативной неоплазии, рака носовой полости и околоносовых пазух, рака носоглотки, нейробластомы, неходжкинской лимфомы, немелкоклеточного рака легких, рака ротовой полости, рака губ и ротовой полости, рака ротоглотки, злокачественной фиброзной гистиоцитомы кости, рака яичника, рака поджелудочной железы, панкреатических нейроэндокринных опухолей (опухолей островковых клеток), папилломатоза, параганглиомы, рака околоносовых пазух и носовой полости, рака паращитовидной железы, пенильного рака, фарингеального рака, феохромоцитомы, опухоли гипофиза, новообразования из плазматических клеток, множественной миеломы, плевролегочной бластомы, первичной лимфомы центральной нервной системы (ЦНС), первичного перитонеального рака, рака предстательной железы, ректального рака, рецидивирующего рака, почечно-клеточного рака (почки), ретинобластомы, рабдомиосаркомы, рака слюнной железы, саркомы, сосудистых опухолей у детей, рака кожи, мелкоклеточного рака легкого, рака тонкого кишечника, саркомы мягкой ткани, плоскоклеточной карциномы кожи, тестикулярного рака, рака ротоглотки, гипофарингеального рака, тимомы, карциномы вилочковой железы, рака щитовидной железы, трахеобронхиальных опухолей, переходно-клеточного рака почечной лоханки и мочеточника, рака уретры, саркомы матки, вагинального рака, сосудистых опухолей, рака вульвы и опухоли Вильмса.

[417] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак эндометрия, рак молочной железы, плоскоклеточный рак пищевода, плоскоклеточную карциному шейки матки, аденокарциному шейки матки, колоректальную аденокарциному, уротелиальную карциному мочевого пузыря, глиобластому, рак яичника, немелкоклеточный рак легкого, пищеводно-желудочный рак, опухоль оболочки нерва, плоскоклеточную карциному головы и шеи, меланому, пищеводно-желудочную аденокарциному, саркому мягкой ткани, рак предстательной железы, фиброламеллярную карциному, гепатоцеллюлярную карциному, диффузную глиому, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, холангиокарциному, В-клеточную лимфому, мезотелиому, адренокортикальную карциному, несветлоклеточную карциному почки, светлоклеточную карциному почки, эмбрионально-клеточную карциному, опухоль вилочковой железы, феохромоцитому, разнородную нейроэпителиальную опухоль, рак щитовидной железы, лейкоз или инкапсулированную глиому.

[418] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы, рак предстательной железы или рак головного мозга.

[419] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы. В некоторых

вариантах осуществления рак представляет собой рак предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак головного мозга.

[420] В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой протоковую карциному in situ (DCIS). В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой инвазивную протоковую карциному. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой трижды негативный рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой медуллярную карциному. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой тубулярную карциному. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой слизеобразующую карциному. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой болезнь Педжета молочной железы или соска. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой воспалительный рак молочной железы (IBC). В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой положительный по гормональному рецептору (HR+), отрицательный по рецептору 2 эпидермального фактора роста (HER2-) распространенный или метастатический рак молочной железы.

[421] В некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы представляет собой аденокарциному. В некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы представляет собой мелкоклеточную карциному. В некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы представляет собой нейроэндокринную опухоль. В некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы представляет собой переходно-клеточную карциному. В некоторых вариантах осуществления рак предстательной железы представляет собой саркому.

[422] В некоторых вариантах осуществления рак головного мозга представляет собой неврому слухового нерва. В некоторых вариантах осуществления рак головного мозга представляет собой астроцитому. В некоторых вариантах осуществления рак головного мозга представляет собой метастаз в головной мозг. В некоторых вариантах осуществления рак головного мозга представляет собой карциному хориоидного сплетения. В некоторых вариантах осуществления рак головного мозга представляет собой краниофарингиому. В некоторых вариантах осуществления рак головного мозга представляет собой эмбриональную опухоль. В некоторых вариантах осуществления рак головного мозга представляет собой эпендимому. В некоторых вариантах осуществления рак головного мозга представляет собой глиобластому. В некоторых вариантах осуществления рак головного мозга представляет собой глиому. В некоторых вариантах осуществления рак головного мозга представляет собой медуллобластому. В некоторых вариантах осуществления рак головного мозга представляет собой менингиому. В некоторых вариантах осуществления рак головного мозга представляет собой олигодендроглиому. В некоторых вариантах осуществления рак головного мозга представляет собой опухоль головного мозга у детей. В некоторых вариантах осуществления рак головного мозга представляет собой пинеобластому. В некоторых вариантах осуществления рак головного мозга представляет собой опухоль гипофиза.

[423] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с PI3K, включает, без

ограничений, синдром CLOVES (врожденное липоматозное разрастание, сосудистые мальформации, эпидермальные невусы, сколиоз / скелетный и спинальный синдром), синдром избыточного роста, связанный с PIK3CA (PROS), рак молочной железы, рак головного мозга, рак предстательной железы, рак эндометрия, рак желудка, лейкоз, лимфому, саркому, колоректальный рак, рак легкого, рак яичника, рак кожи или рак головы и шеи.

[424] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с PI3K, представляет собой синдром CLOVES (врожденное липоматозное разрастание, сосудистые мальформации, эпидермальные невусы, сколиоз / скелетный и спинальный синдром).

[425] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с PI3K, представляет собой синдром избыточного роста, связанный с PIK3CA (PROS).

[426] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с PI3K, представляет собой рак молочной железы, рак головного мозга, рак предстательной железы, рак эндометрия, рак желудка, лейкоз, лимфому, саркому, колоректальный рак, рак легкого, рак яичника, рак кожи или рак головы и шеи.

[427] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с PI3K, представляет собой новообразование в молочной железе, новообразование в щитовидной железе, новообразование в яичнике, немелкоклеточную карциному легкого, новообразование эндометрия или новообразование в поджелудочной железе. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с PI3K, представляет собой новообразование в молочной железе. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с PI3K, представляет собой новообразование в щитовидной железе. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с PI3K, представляет собой новообразование в яичнике. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с PI3K, представляет собой немелкоклеточную карциному легкого. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с PI3K, представляет собой новообразование эндометрия. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с PI3K, представляет собой новообразование в поджелудочной железе.

[428] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с PI3K, представляет собой рак молочной железы, рак головного мозга, рак предстательной железы, рак эндометрия, рак желудка, колоректальный рак, рак легкого, рак яичника, рак кожи или рак головы и шеи.

[429] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с PI3K, представляет собой лейкоз, лимфому или саркому.

[430] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак эндометрия, рак головы и шеи или саркому.

[431] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак эндометрия. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак головы и шеи. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой саркому.

[432] В некоторых вариантах осуществления саркома представляет собой саркому мягкой ткани, остеосаркому, хондросаркому, саркому Юинга, гемангиоэндотелиому, ангиосаркому, фибросаркому,

миофибросаркому, хордому, адамантиному, липосаркому, лейомиосаркому, злокачественную опухоль оболочки периферического нерва, рабдомиосаркому, синовиальную саркому или злокачественную солитарную фиброзную опухоль.

[433] В некоторых вариантах осуществления саркома представляет собой саркому мягкой ткани. В некоторых вариантах осуществления саркома мягкой ткани представляет собой липосаркому, атипичную липоматозную опухоль, возвышающуюся дерматофибросаркому, злокачественную солитарную фиброзную опухоль, воспалительную миофибробластную опухоль, низкозлокачественную миофибробластную саркому, фибросаркому, миксофибросаркому, низкозлокачественную фибромиксоидную саркому, гигантоклеточную опухоль мягких тканей, лейомиосаркому, злокачественную гломусную опухоль, рабдомиосаркому, гемангиоэндотелиому, ангиосаркому мягкой ткани, внескелетную остеосаркому, желудочно-кишечную стромальную опухоль, злокачественную желудочно-кишечную стромальную опухоль (GIST), злокачественную опухоль оболочки периферического нерва, злокачественную тритон-опухоль, злокачественную зернисто-клеточную опухоль, злокачественную оссифицирующую фибромиксоидную опухоль, стромальную саркому, миоэпителиальную карциному, злокачественную фосфатурическую мезенхимальную опухоль, синовиальную саркому, эпителиоидную саркому, альвеолярную мягкотканую саркому, светлоклеточную саркому мягкой ткани, внескелетную миксоидную хондросаркому, внескелетную саркому Юинга, десмопластическую мелкокруглоклеточную опухоль, внепочечную рабдоидную опухоль, околососудистую опухоль из эпителиоидных клеток, интимальную саркому, недифференцированную веретеноклеточную саркому, недифференцированную плеоморфную саркому, недифференцированную круглоклеточную саркому, недифференцированную эпителиоидную саркому или недифференцированную саркому, не указанную отдельно.

[434] В некоторых аспектах в настоящем описании предложен способ лечения или предотвращения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции настоящего описания.

[435] В некоторых аспектах в настоящем описании предложен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции настоящего описания.

[436] В некоторых аспектах в настоящем описании предложен способ лечения или предотвращения рака молочной железы у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции настоящего описания.

[437] В некоторых аспектах в настоящем описании предложен способ лечения рака молочной железы у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции настоящего описания.

[438] В некоторых аспектах в настоящем описании предложен способ лечения или предотвращения рака предстательной железы у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции настоящего описания.

[439] В некоторых аспектах в настоящем описании предложен способ лечения рака предстательной железы у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции настоящего описания.

[440] В некоторых аспектах в настоящем описании предложен способ лечения или предотвращения рака головного мозга у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции настоящего описания.

[441] В некоторых аспектах в настоящем описании предложен способ лечения рака головного мозга у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции настоящего описания.

[442] В некоторых аспектах в настоящем описании обеспечено соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.

[443] В некоторых аспектах в настоящем описании обеспечено соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в модулировании активности PI3K (например, PI3Kα) (например, *in vitro* или *in vivo*).

[444] В некоторых аспектах в настоящем описании обеспечено соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении или предотвращении заболевания или расстройства, описанного в настоящем документе.

[445] В некоторых аспектах в настоящем описании обеспечено соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания или расстройства, описанного в настоящем документе.

[446] В некоторых аспектах в настоящем описании обеспечено соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении или предотвращении рака.

[447] В некоторых аспектах в настоящем описании обеспечено соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака.

[448] В некоторых аспектах в настоящем описании обеспечено соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении или предотвращении рака молочной железы.

[449] В некоторых аспектах в настоящем описании обеспечено соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака молочной железы.

[450] В некоторых аспектах в настоящем описании обеспечено соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении или предотвращении рака предстательной

железы.

[451] В некоторых аспектах в настоящем описании обеспечено соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака предстательной железы.

[452] В некоторых аспектах в настоящем описании обеспечено соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении или предотвращении рака головного мозга.

[453] В некоторых аспектах в настоящем описании обеспечено соединение формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака головного мозга.

[454] В некоторых аспектах в настоящем описании предложено применение соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для модулирования активности PI3K (например, PI3Kα) (например, *in vitro* или *in vivo*).

[455] В некоторых аспектах в настоящем описании предложено применение соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения заболевания или расстройства, описанного в настоящем документе.

[456] В некоторых аспектах в настоящем описании предложено применение соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, описанного в настоящем документе.

[457] В некоторых аспектах в настоящем описании предложено применение соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения рака у нуждающегося в этом субъекта.

[458] В некоторых аспектах в настоящем описании предложено применение соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения рака у нуждающегося в этом субъекта.

[459] В некоторых аспектах в настоящем описании предложено применение соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения рака молочной железы у нуждающегося в этом субъекта.

[460] В некоторых аспектах в настоящем описании предложено применение соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения рака молочной железы у нуждающегося в этом субъекта.

[461] В некоторых аспектах в настоящем описании предложено применение соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения рака предстательной железы у нуждающегося в этом субъекта.

[462] В некоторых аспектах в настоящем описании предложено применение соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения рака предстательной железы у нуждающегося в этом субъекта.

[463] В некоторых аспектах в настоящем описании предложено применение соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения рака головного мозга у нуждающегося в этом субъекта.

[464] В некоторых аспектах в настоящем описании предложено применение соединения формулы (I), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения рака головного мозга у нуждающегося в этом субъекта.

[465] В настоящем описании предложены соединения, которые действуют как модуляторы активности PI3K. Таким образом, в настоящем описании предложен способ модулирования активности PI3K in vitro или in vivo, включающий приведение в контакт клетки с терапевтически эффективным количеством соединения или его фармацевтически приемлемой соли, определение которых представлено в настоящем документе.

[466] В некоторых вариантах осуществления модулирование PI3K представляет собой ингибирование PI3K.

[467] В некоторых вариантах осуществления ингибитор PI3K представляет собой ингибитор PI3Kα. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PI3K представляет собой ингибитор мутанта PI3Kα H1047R.

[468] Эффективность соединений согласно настоящему описанию может быть определена с помощью принятых в данной отрасли анализов/моделей заболеваний в соответствии со стандартной практикой их толкования, как описано в данной области техники, и они находятся в известном уровне техники.

[469] В настоящем описании также предложен способ лечения заболевания или расстройства, в которое вовлечена активность PI3K, у пациента, нуждающегося в таком лечении, указанный способ включает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе.

Пути введения

[470] Соединения формулы (I), (II) или (III) или фармацевтические композиции, содержащие данные соединения, можно вводить субъекту любым обычным путем введения, системно/периферически или местно (т. е. в месте требуемого действия).

[471] Пути введения включают, без ограничений, введение перорально (например, посредством проглатывания); трансбуккально; сублингвально; трансдермально (включая, например, введение посредством патча, пластыря и т. д.); трансмукозально (включая, например, введение посредством патча, пластыря и т. д.); интраназально (например, посредством назального спрея); окулярно (например, посредством глазных капель); внутрилегочно (например, посредством ингаляции или инсуффляционной терапии, например посредством аэрозоля, например через рот или нос); ректально (например, посредством суппозитория или клизмы); вагинально (например, посредством вагинального суппозитория); парентерально, например посредством инъекции, включая подкожное, интрадермальное, внутримышечное, внутривенное, внутриартериальное, внутрисердечное, интратекальное, интраспинальное, интракапсулярное, субкапсулярное, интраорбитальное, внутрибрюшинное, интратрахеальное, субкутикулярное, внутрисуставное, субарахноидальное и интрастернальное введение; введение посредством имплантирования депо или резервуара, например подкожно или внутримышечно.

ПРИМЕРЫ

[472] В примерах синтезировали и испытывали иллюстративные соединения формулы (I), (II) и (III).

Следует понимать, что соединения формулы (I), (II) и (III) могут быть превращены в соответствующие фармацевтически приемлемые соли соединений обычными способами в данной области техники (например, омылением сложного эфира до соли карбоновой кислоты или гидролизом амида с получением соответствующей карбоновой кислоты и последующим превращением карбоновой кислоты в соль карбоновой кислоты).

[473] Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) регистрировали при 400 МГц или 300 МГц, как указано, и при 300,3 K, если не указано иное; химические сдвиги (δ) представлены в миллионных долях (м.д.). Спектры записывали на приборе Bruker или Varian, используя 8, 16 или 32 скана.

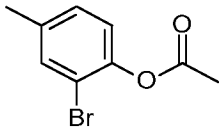
[474] Хроматограммы и спектры ЖХ-МС регистрировали с применением прибора Agilent 1200 или Shimadzu LC-20 AD&MS 2020 с применением колонки C-18, такой как Luna-C18 2,0 × 30 мм или Xbridge Shield RPC18 2,1 × 50 мм. Объем ввода проб составлял 0,7–8,0 мкл и значения скорости потока, как правило, составляли 0,8 или 1,2 мл/мин. В качестве способов обнаружения использовали диодно-матричный детектор (DAD) или испарительное светорассеяние (ELSD), а также электрораспылительную ионизацию в режиме положительно заряженных ионов. Диапазон МС составлял 100–1000 Да. В качестве растворителей использовали градиенты воды и ацетонитрила, причем оба содержали модификатор (как правило, 0,01–0,04%), такой как трифторуксусная кислота или карбонат аммония.

[475] Условные сокращения:

AcOH/HOAc	Уксусная кислота
ADP	Аденокохозиндифосфат
АТФ	Аденозинтрифосфат
$CDCl_3$	Хлороформ-*d*
DCM	Дихлорметан
DIEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMF	N,N-диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
DMSO-d_6	Гексадейтериодиметилсульфоксид
экв.	эквиваленты
EtI	Этилиодид
EtOAc	этилацетат
ч	час (-ы)
HEPES	4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота
^{1}H ЯМР	Спектроскопия протонного ядерного магнитного резонанса

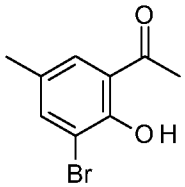
ЖХ-МС	Жидкостная хромато-масс-спектрометрия
MeOH	Метанол
мин	минута (-ы)
NaHMDS	Бис(триметилсилил)амид натрия
PIP2	Фосфатидилинозит-4,5-бисфосфат
PPh_3	трифенилфосфин
м.д.	частей на миллион
комн. темп.	комнатная температура
TFA	трифторуксусная кислота
THF	Тетрагидрофуран
$Ti(i\text{-}PrO)_4$	Изопропоксид титана (IV)

[476] Промежуточное соединение 1: (2-бром-4-метилфенил)ацетат



[477] Смесь в DCM (2,4 л) 2-бром-4-метилфенола (300 г, 1,6 моль) и пиридина (152 г, 1,92 моль) при 0 °C обрабатывали ацетилхлоридом и перемешивали при 25 °C в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (1500 мл), корректировали pH до 5 с помощью HCl (2 M водного раствора) и экстрагировали DCM (3 × 500 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (2 × 250 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде маслянистого вещества (400 г, неочищенного). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 2,24 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 6,91 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,01–7,02 (м, 2H), 7,33 (с, 1H).

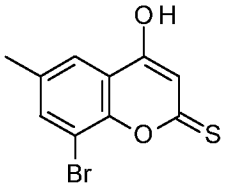
[478] Промежуточное соединение 2: 1-(3-бром-2-гидрокси-5-метилфенил)этанон



[479] Смесь (2-бром-4-метилфенил)ацетата (50 г, 218 ммоль) и $AlCl_3$(102 г, 764 ммоль) дегазировали и продували N_2 три раза и перемешивали при 140 °C в течение 1 ч. После охлаждения до комн. темп. реакционную смесь разбавляли DCM (30 мл) и добавляли по каплям в 150 мл воды при 0 °C. Смесь фильтровали и экстрагировали водную фазу DCM (2 × 150 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток

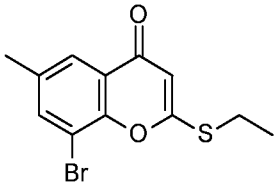
растирали с петролейным эфиром (2 × 150 мл) с получением продукта в виде твердого вещества (30 г, 52%). 1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ м.д. 2,30 (с, 3H), 2,68 (с, 3H), 7,73 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 12,64 (с, 1H).

[480] Промежуточное соединение 3: 8-бром-4-гидрокси-6-метил-хромен-2-тион



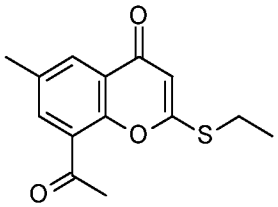
[481] Раствор 1-(3-бром-2-гидрокси-5-метилфенил)этанона (65 г, 284 ммоль) в THF (800 мл) обрабатывали NaHMDS (851 мл, 1 M) при -50 °C в течение 30 мин, оставляли нагреваться до температуры от -5 °C до 0 °C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до -20 °C и обрабатывали CS_2 (64,8 г, 851 ммоль) с добавлением по каплям в течение 1 ч, оставляли нагреваться до 25 °C и перемешивали в течение еще 16 ч. Реакционную смесь гасили H_2SO_4 (800 мл, 15%) при -50 °C в течение 1 ч, оставляли нагреваться до комн. темп. и экстрагировали EtOAc (2 × 1 л). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (1 л), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток растирали с EtOAc (0,5 л) с получением продукта в виде твердого вещества (210 г неочищенного вещества, 64%, чистота ~76%).

[482] Промежуточное соединение 4: 8-бром-2-этилсульфанил-6-метилхромен-4-он



[483] Смесь 8-бром-4-гидрокси-6-метил-хромен-2-тиона (20,0 г, 73,8 ммоль), EtI (46 г, 295 ммоль) и K_2CO_3 (12,2 г, 88,5 ммоль) в ацетоне (200 мл) перемешивали при 60 °C в течение 3 ч. Когда реакционная смесь охлаждалась до комн. темп., смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали DCM (2 × 200 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали и очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюировали 20–40% EtOAc в петролейном эфире с получением продукта в виде камеди. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,51 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 2,45 (с, 3H), 3,22 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 6,32 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,93 (с, 1H).

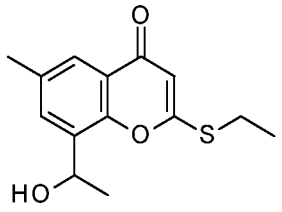
[484] Промежуточное соединение 5: 8-ацетил-2-этилсульфанил-6-метил-хромен-4-он



[485] Смесь 8-бром-2-этилсульфанил-6-метил-хромен-4-она (9,00 г, 30,0 ммоль), трибутил(1-

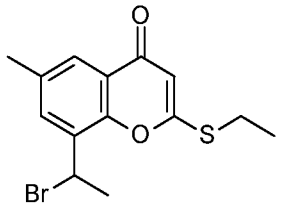
этоксивинил)олова (13,3 г, 36,8 ммоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (2,11 г, 3,01 ммоль) в диоксане (90 мл) перемешивали при 95 °C в течение 16 ч. К смеси добавляли HCl (30 мл, 1 M) и перемешивали при 50 °C в течение 0,5 ч. Когда смесь охлаждалась до комн. темп., ее обрабатывали насыщенным водным KF (100 мл) и перемешивали в течение 0,5 ч, впоследствии фильтровали. Осадок после фильтрования промывали EtOAc (3 x 40 мл). Фильтрат экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 80 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали и очищали на силикагелевой колонке, элюировали 0–60% EtOAc в петролейном эфире с получением продукта в виде твердого вещества (5,8 г, 60%). МС ЭР + *m/z* 263 $[M+H]^+$.

[486] Промежуточное соединение 6: 2-этилсульфанил-8-(1-гидроксиэтил)-6-метил-хромен-4-он



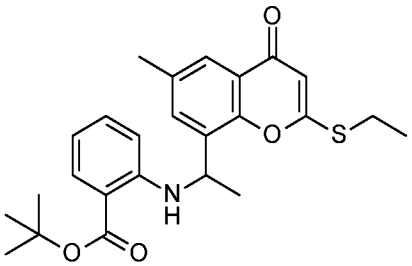
[487] Раствор 8-ацетил-2-этилсульфанил-6-метил-хромен-4-она (8,30 г, 31,6 ммоль) в DCM (30 мл) и MeOH (30 мл) обрабатывали $NaBH_4$ (1,32 г, 34,8 ммоль) с добавлением по частям при 0 °C и перемешивали при 15 °C в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали DCM (2 × 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (80 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток на силикагелевой колонке, элюировали смесью 0-4% MeOH в DCM с получением продукта в виде твердого вещества (6,0 г, 60%). МС ЭР + *m/z* 265 $[M+H]^+$.

[488] Промежуточное соединение 7: 8-(1-бромэтил)-2-этилсульфанил-6-метил-хромен-4-он



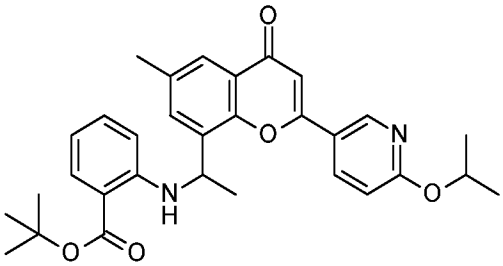
[489] Смесь 2-этилсульфанил-8-(1-гидроксиэтил)-6-метил-хромен-4-она (5,50 г, 20,8 ммоль) в DCM (50 мл) обрабатывали по каплям Pbr_3 (16,9 г, 62,4 ммоль) при 0 °C, впоследствии перемешивали при 30 °C в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) при 0 °C и корректировали pH до 8 насыщенным водным $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали DCM (2 × 80 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде маслянистого вещества (4,7 г, 61%). МС ЭР + m/z 329 [M+2+H]+.

[490] Промежуточное соединение 8: трет-бутил 2-[1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил)этиламино]бензоат



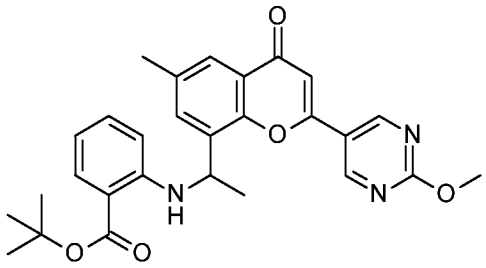
[491] 8-(1-бромэтил)-2-этилсульфанил-6-метил-хромен-4-он (25,0 г, 76,4 ммоль), трет-бутил 2-аминобензоат (29,5 г, 153 ммоль) и DIEA (14,8 г, 20,0 мл, 115 ммоль) объединяли с DMF (150 мл) в круглодонной колбе вместимостью 500 мл и нагревали при 80 °C. После охлаждения до комн. темп. реакционную смесь частично концентрировали до ~100 мл, выливали в 1,1 л воды и экстрагировали EtOAc (2 × 350 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (400 мл). Объединенные водные слои повторно экстрагировали свежим EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением густого маслянистого вещества. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc в DCM (от 0% до 10%) с получением грязно-белой пены. Растирали с гептанами/DCM и промывали гептанами с получением продукта в виде белого твердого вещества (27,1 г, 81%). МС ЭР + *m/z* 440 $[M+H]^+$.

[492] Промежуточное соединение 9: трет-бутил 2-[1-[2-(6-изопропокси-3-пиридил)-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензоат



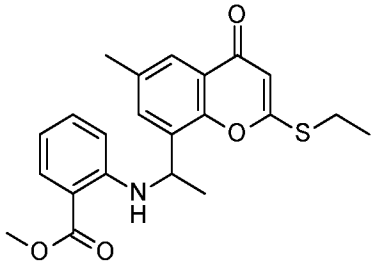
[493] Трет-бутил 2-[1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил)этиламино]бензоат (0,100 г, 227 мкмоль), (6-изопропоксипиридин-3-ил)бороновую кислоту (82,4 мг, 455 мкмоль), цинка(II) ацетат (83,5 мг, 455 мкмоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (20,8 мг, 22,7 мкмоль), медь(I) тиофен-2-карбоксилат (86,8 мг, 455 мкмоль) и три(2-фурил)фосфин (26,4 мг, 114 мкмоль) объединяли в THF (2 мл) и дегазировали в течение 5 мин с использованием аргона. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре 75 °C. К реакционной смеси добавляли силикагель и концентрировали. Очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием градиента EtOAc (0–100%) в гептане с получением продукта (0,151 г). МС ЭР + *m/z* 515 $[M+H]^+$.

[494] Промежуточное соединение 10: трет-бутил 2-[1-[2-(2-метоксипиримидин-5-ил)-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензоат



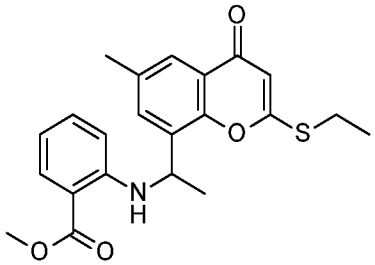
[495] Трет-бутил 2-[1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил)этиламино]бензоат (200 мг, 455 мкмоль), (2-метоксипиримидин-5-ил)бороновую кислоту (140 мг, 910 мкмоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (42 мг, 46 мкмоль), цезия карбонат (445 мг, 1,365 ммоль), три(2-фурил)фосфин (10,6 мг, 46 мкмоль) объединяли в 1,4-диоксане (5 мл) и нагревали при 85 °C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали и очищали посредством хроматографии на силикагеле с градиентом 10–80% этилацетата в гептане с получением продукта (90 мг, 41%). МС ЭР + *m/z* 488 $[M+H]^+$.

[496] Промежуточное соединение 11: метил 2-[1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил)этиламино]бензоат



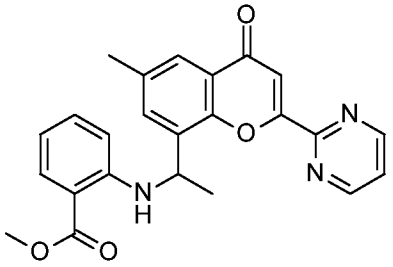
[497] Смесь 8-(1-бромэтил)-2-этилсульфанил-6-метил-хромен-4-она (4,00 г, 12,2 ммоль) и метил 2-аминобензоата (3,70 г, 24,5 ммоль) в DMF (30 мл) перемешивали при 80 °C в течение 8 ч. Когда смесь охлаждалась до комн. темп., ее разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 80 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (3 × 100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюировали 0–27% EtOAc в петролейном эфире с получением продукта (4,5 г, 84%) в виде твердого вещества. МС ЭР + *m/z* 398 $[M+H]^+$.

[498] Промежуточное соединение 12 и промежуточное соединение 13: метил 2-[1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил)этиламино]бензоат, изомер 1 и изомер 2



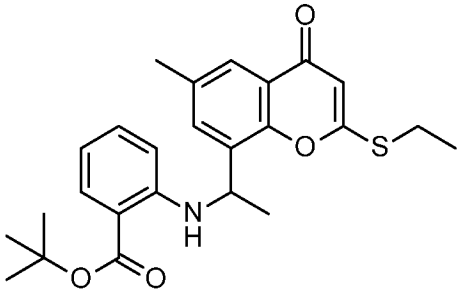
[499] Метил 2-[1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил)этиламино]бензоат (13 г, 32,71 ммоль) отделяли посредством сверхкритической флюидной хроматографии (DAICEL CHIRALPAK AS, 250 мм × 50 мм, 10 мкм; 30% масс. EtOH / 0,1% NH_4OH: 70% CO_2) с получением изомеров продукта (4,3 г, 5,6 г) в виде белых твердых веществ. МС ЭР + *m/z* 398 $[M+H]^+$ для обоих.

[500] Промежуточное соединение 14: Метил 2-[1-(6-метил-4-оксо-2-пиримидин-2-ил-хромен-8-ил)этиламино]бензоат, изомер 2



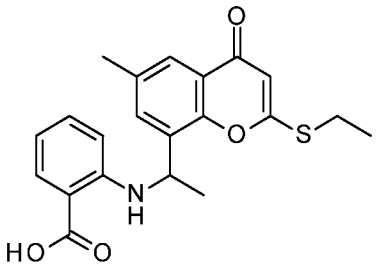
[501] Смесь метил 2-[1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил)этиламино]бензоата, изомера 2 (300 мг, 754,74 мкмоль), трибутил(пиримидин-2-ил)станнана (613 мг, 1,66 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (87 мг, 75,47 мкмоль) и CuBr (238 мг, 1,66 ммоль) в THF (6 мл) перемешивали при 70 °C в атмосфере N_2 в течение 10 ч с получением коричневой суспензии. Охлаждали до комн. темп., концентрировали реакционную смесь и очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента EtOAc (0–40%) в петролейном эфире с получением продукта (150 мг, 48%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС ЭР + *m/z* 416 $[M+H]^+$.

[502] Промежуточное соединение 15 и промежуточное соединение 16: трет-бутил 2-[1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил)этиламино]бензоат, изомер 1 и изомер 2



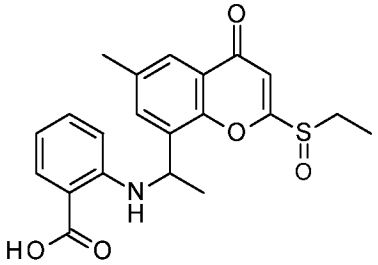
[503] Трет-бутил 2-[1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил)этиламино]бензоат (22,04 г, 50,14 ммоль) разделяли на изомеры компонентов с использованием колонки Chiralcel OJ (8 × 34 см; 20 мкм), элюировали 100% MeOH с 0,2% DMEA с получением изомера 1 (11,3 г влажного вещества) и изомера 2 (12,9 г влажного вещества). МС ЭР + m/z 440 $[M+H]^+$.

[504] Промежуточное соединение 17 и промежуточное соединение 18: 2-[1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота, изомер 1 и изомер 2



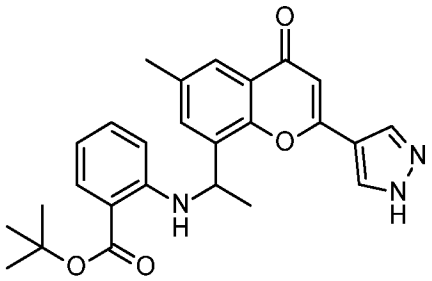
[505] Смесь 8-(1-бромэтил)-2-этилсульфанил-6-метил-хромен-4-она (10 г, 31 ммоль) и 2-аминобензойной кислоты (8,38 г, 61,1 ммоль) в DMF (70 мл) перемешивали при 80 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (200 мл) и водой (500 мл) и корректировали pH до ~11 с помощью водн. раствора NaOH (2 M). После удаления органического слоя водный слой промывали MTBE (200 мл × 2) и корректировали pH до ~3 с помощью водн. раствора HCl (2 M) с получением твердого вещества. После перемешивания в течение 0,5 ч смесь фильтровали и очищали осадок на фильтре посредством хиральной СФХ (Daicel ChiralCel OJ-H; 250 × 30 мм; 5 мкм) с использованием градиента 5–50% MeOH с 0,1% водн. NH3 в CO_2 с получением изомера 1 (5,4 г; 45%, > 99% э. и.) и изомера 2 (4,9 г, 41%, > 99% э. и.). МС ЭР + *m/z* 384 $[M+H]^+$ для обоих.

[506] Промежуточное соединение 19: 2-[1-(2-этилсульфинил-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота, изомер 2



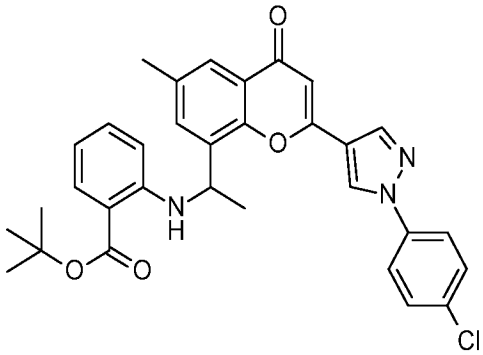
[507] Смесь 2-[1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил)этиламино]бензойной кислоты, изомера 2 (850 мг, 2,22 ммоль), и DCM (10 мл) обрабатывали *m*-CPBA (585 мг, 2,88 ммоль, чистота 85%) в атмосфере N_2 при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. $Na_2S_2O_3$ (10 мл) при 0 °C и экстрагировали водный слой EtOAc (2 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюировали 0–80% EtOAc в петролейном эфире с получением продукта (410 мг, 42%) в виде твердого вещества. МС ЭР + m/z 400 $[M+H]^+$.

[508] Промежуточное соединение 20: трет-бутил 2-[1-[6-метил-4-оксо-2-(1H-пиразол-4-ил)хромен-8-ил]этиламино]бензоат, изомер 2



[509] Объединяли трет-бутил 2-[1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил)этиламино]бензоат, изомер 2 (0,25 г, 0,57 ммоль), (1H-пиразол-4-ил)бороновую кислоту (0,19 г, 1,71 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,052 г, 0,057) ммоль, медь(I) тиофен-2-карбоксилат (0,22 г, 1,14 ммоль), цинк(II) ацетат (0,21 г, 1,14 ммоль) и три(2-фурил)фосфин (0,066 г, 0,28 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (12 мл) и нагревали при 95 °C в течение 24 ч. Добавляли (1H-пиразол-4-ил)бороновую кислоту (0,19 г, 1,71 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,052 г, 0,057 ммоль) и нагревали при 95 °C в течение 24 ч. Смесь неочищенного продукта гасили водой и концентрировали. Остаток очищали с использованием силикагелевой колонки (0–15% этилацетата в гептане, впоследствии 5% метанола в DCM), впоследствии посредством обращенно-фазовой хроматографии (10–100% ацетонитрила в воде с 0,1% TFA) с получением продукта (0,17 г, 57%). МС ЭР + *m/z* 446 $[M+H]^+$.

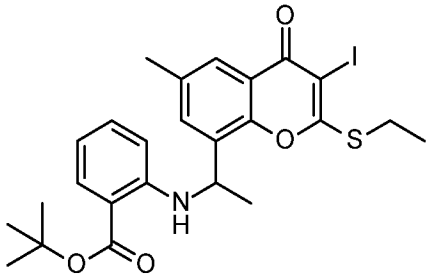
[510] Промежуточное соединение 21: трет-бутил 2-[1-[2-[1-(4-хлорфенил)пиразол-4-ил]-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензоат, изомер 2



[511] Объединяли трет-бутил 2-[1-[6-метил-4-оксо-2-(1H-пиразол-4-ил)хромен-8-ил]этиламино]бензоат, изомер 2 (0,030 г, 0,067 ммоль), 1-хлор-4-йодбензен (0,032 г, 0,13 ммоль), карбонат калия (0,020 г, 0,14 ммоль), медь(I) йодид (0,26 мг, 0,02 экв.) и (1S,2S)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (1,9 мг, 0,2 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) и нагревали при 110 °C в течение 12 ч. Добавляли 1-хлор-4-йодбензен (0,032 г, 0,13 ммоль), карбонат калия (0,020 г, 0,14 ммоль), медь(I) йодид (0,26 мг, 0,02 экв.) и (1S,2S)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (1,9 мг, 0,2 экв.) и нагревали при 110 °C в течение 12 ч. Смесь неочищенного продукта гасили водой и концентрировали. Очищали с использованием обращенно-фазовой

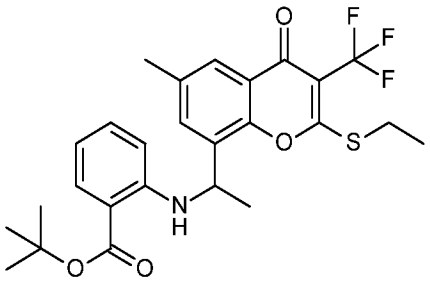
хроматографии (10–100% ацетонитрила в воде с 0,1% TFA) с получением продукта (0,016 г, 38%). МС ЭР + *m/z* 556 $[M+H]^+$.

[512] Промежуточное соединение 22: трет-бутил 2-[1-(2-этилсульфанил-3-йод-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил)этиламино]бензоат, изомер 2



[513] Сухую колбу, оснащенную якорем мешалки и перегородкой, продували газообразным аргоном и впоследствии загружали трет-бутил 2-[1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил)этиламино]бензоат, изомер 2 (1,00 г, 2,27 ммоль) и 2 мл сухого THF. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане. После охлаждения по каплям добавляли комплекс 2,2,6,6-тетраметилпиперидинилцинкхлорида/хлорида лития (1 М в THF, 1,93 г, 6,82 ммоль) посредством дополнительной воронки в течение 30 мин. После завершения добавления оставляли реакционную смесь перемешиваться при 0 °C. Через 1 час по каплям добавляли йод, растворенный в сухом THF (1 М, 2,73 мл, 2,73 ммоль) посредством дополнительной воронки. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 0 °C. Через 1 ч реакционную смесь охлаждали до -40 °C и гасили метанолом (10 мл). Добавляли 50 мл раствора хлорида аммония/аммиака (водный 2 М раствор; 50 мл) и перемешивали реакционную смесь при комн. темп. в течение 2 ч. Экстрагировали три раза с использованием 300 мл дихлорметана. Органические соединения объединяли, промывали водным раствором карбоната натрия, собирали, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (C18), элюировали с использованием 0–80% ацетонитрила (с 0,1% TFA) в воде (с 0,1% TFA) с получением продукта (0,90 г, 66%). МС ЭР + *m/z* 566 $[M+H]^+$.

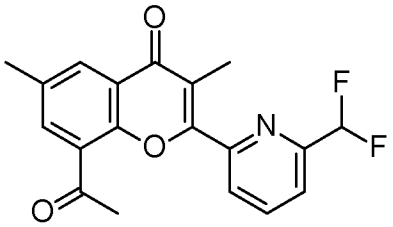
[514] Промежуточное соединение 23: трет-бутил 2-[1-[2-этилсульфанил-6-метил-4-оксо-3-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензоат, изомер 2



[515] Объединяли трет-бутил 2-[1-(2-этилсульфанил-3-йод-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил)этиламино]бензоат, изомер 2 (0,31 г, 0,56 ммоль), медь(I) йодид (0,13 г, 0,67 ммоль) и метилдифтор(фторсульфонил)ацетат

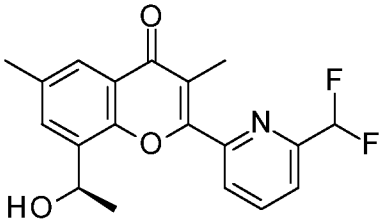
(0,53 г, 2,78 ммоль) в DMF (4 мл) и перемешивали при 75 °C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп., разбавляли этилацетатом (30 мл). Органические вещества промывали водой (3 × 15 мл) и концентрировали. Остаток очищали посредством силикагелевой колонки (0–100% этилацетата в гептане) с получением продукта (0,20 г, 71%). МС ЭР + *m/z* 508 $[M+H]^+$.

[516] Промежуточное соединение 24: 8-ацетил-2-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-3,6-диметил-хромен-4-он



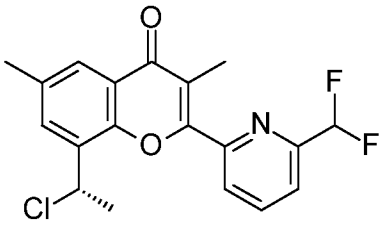
[517] Промежуточное соединение 24 может быть получено в соответствии с вышеупомянутыми промежуточными соединениями. МС ЭР + *m/z* 344 $[M+H]^+$.

[518] Промежуточное соединение 25: 2-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-8-[(1R)-1-гидроксиэтил]-3,6-диметил-хромен-4-он



[519] Раствор 8-ацетил-2-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-3,6-диметил-хромен-4-она (0,50 г, 1,45 ммоль), муравьиной кислоты (0,21 г, 4,37 ммоль) и RuCl(p-цимен)[(R,R)-Ts-DPEN] (CAS 192139-92-7, 0,046 г, 0,072 ммоль) в DCM (10 мл) перемешивали при 0 °C. По каплям добавляли 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,67 г, 4,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч и концентрировали. Остаток очищали посредством силикагелевой колонки (1 : 1 гептан : этилацетат) с получением продукта (0,41 г, 82%). МС ЭР + *m/z* 346 $[M+H]^+$.

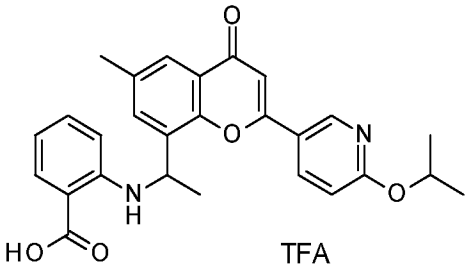
[520] Промежуточное соединение 26: 8-[(1S)-1-хлорэтил]-2-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-3,6-диметил-хромен-4-он



[521] Раствор трихлор[1,3,5]триазина (0,33 г, 1,78 ммоль) в DMF (0,1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К этому добавляли раствор 2-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-8-[(1R)-1-

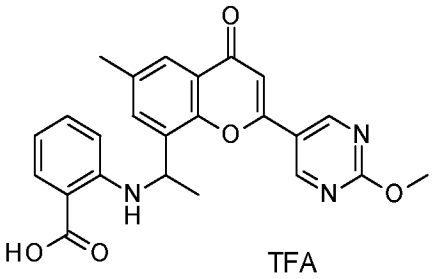
гидроксиэтил]-3,6-диметил-хромен-4-она (0,41 г, 1,19 ммоль) в DCM (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. Разбавляли насыщенным водным раствором карбоната натрия (100 мл) и DCM (20 мл). Слои разделяли. Органические вещества промывали солевым раствором и концентрировали. Остаток очищали посредством силикагелевой колонки (2 : 1 гептан : этилацетат) с получением продукта (0,32 г, 74%, 89% э. и.). МС ЭР + *m/z* 364 $[M+H]^+$.

[522] Пример 1. 2-[1-[2-(6-Изопропокси-3-пиридил)-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота



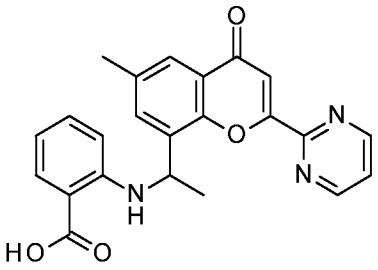
[523] Трет-бутил 2-[1-[2-(6-изопропокси-3-пиридил)-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензоат (0,150 г, 291 мкмоль) растворяли в TFA/DCM (по 1,5 мл каждый) и перемешивали при 40 °C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали и непосредственно очищали с использованием обращенно-фазовой хроматографии (колонка C-18, 10–100% ацетонитрила [0,1% TFA] в воде [0,1% TFA]) с получением продукта в виде трифторацетатной соли (0,052 г, 31%). МС ЭР + *m/z* 459 $[M+H]^+$.

[524] Пример 2. 2-[1-[2-(2-Метоксипиримидин-5-ил)-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота



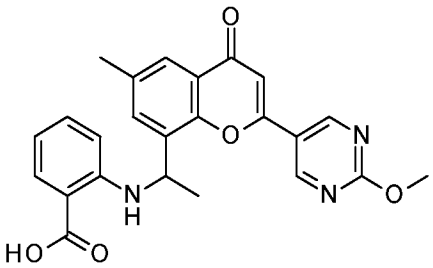
[525] Раствор трет-бутил 2-[1-[2-(2-метоксипиримидин-5-ил)-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензоата (90,0 мг, 185 мкмоль) в DCM (2 мл) обрабатывали TFA (2,0 мл, 26 ммоль) и нагревали при 40 ° в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с использованием колонки C-18, элюировали с использованием 10–90% ацетонитрила в воде (с добавлением 0,1% TFA) с получением продукта (28 мг) в виде трифторацетатной соли. МС ЭР + *m/z* 432 $[M+H]^+$.

[526] Пример 3. 2-[1-(6-Метил-4-оксо-2-пиримидин-2-ил-хромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота, изомер 2



[527] Смесь трибромида бора (180,91 мг, 722,13 мкмоль, 69,58 мкл) в DCM (0,5 мл) добавляли к смеси метил 2-[1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил)этиламино]бензоата, изомера 2 (100 мг, 240,71 мкмоль), в DCM (2 мл) при -78 °C, впоследствии перемешивали при 20 °C в течение 14 ч с получением желтой суспензии. Реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали DCM (2 × 20 мл) и концентрировали объединенные органические фазы до остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с использованием 0,225% муравьиной кислоты в качестве добавки с получением продукта (6,65 мг; 6,9%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС ЭР + *m/z* 402 $[M+H]^+$.

[528] Пример 4 и пример 5. 2-[1-[2-(2-Метоксипиримидин-5-ил)-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1 и изомер 2



[529] Растворяли 2-[1-[2-(2-метоксипиримидин-5-ил)-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойную кислоту 2,2,2-трифторуксусную кислоту (22 мг) в MeOH (2,25 мл) и DCM (2,25 мл). Разделяли посредством сверхкритической флюидной хроматографии (Chiralpak AD-H, 150 мм × 21 мм; 30% масс. EtOH / 0,5% DMEA : 70% CO_2) с получением изомеров продукта (8,3 мг, 8,3 мг). МС ЭР+ *m/z* 432 $[M+H]^+$ для обоих.

[530] Следующие соединения в таблице 1 могут быть получены в соответствии со схемами 1–3 или вышеуказанными примерами.

[531] Таблица 1

№ примера	Химическое название	Структура	МС ЭР + m/z

6	2-[1-[2-(2-Изопропоксипиримидин-5-ил)-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		460 $[M+H]^+$
7	2-[1-[6-Метил-2-(6-метилсульфонил-3-пиридил)-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		479 $[M+H]^+$
8	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-[6-(трифторметил)-3-пиридил]хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		469 $[M+H]^+$
9	2-[1-[2-(6-Фтор-3-пиридил)-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		419 $[M+H]^+$

10	2-[1-[2-(4-Циано-2-пиридил)-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		426 $[M+H]^+$
11	2-[1-[2-(6-Метокси-2-пиридил)-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		431 $[M+H]^+$
12	2-[1-[2-(6-Метокси-3-пиридил)-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		431 $[M+H]^+$
13	2-[1-[6-Метил-2-(2-метилпиримидин-5-ил)-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		416 $[M+H]^+$

14	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-(3-пиридил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		401 $[M+H]^+$
15	2-[1-(6-Метил-4-оксо-2-пиразин-2-ил-хромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота, изомер 1		402 $[M+H]^+$
16	2-[1-(6-Метил-4-оксо-2-пиразин-2-ил-хромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота, изомер 2		402 $[M+H]^+$
17	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-(2-пиридил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		401 $[M+H]^+$
18	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-(2-пиридил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		401 $[M+H]^+$

19	2-[1-[2-(6-Метокси-3-пиридил)-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		431 $[M+H]^+$
20	2-[1-[2-(6-Метокси-3-пиридил)-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		431 $[M+H]^+$
21	2-[1-[2-(6-Метокси-2-пиридил)-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		431 $[M+H]^+$
22	2-[1-[2-(6-Метокси-2-пиридил)-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		431 $[M+H]^+$
23	2-[1-[2-(5-Фтор-2-пиридил)-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		419 $[M+H]^+$

24	2-[1-[3,6-Диметил-4-оксо-2-(2-пиридил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		415 $[M+H]^+$
25	2-[1-[3,6-Диметил-4-оксо-2-(3-пиридил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		415 $[M+H]^+$
26	2-[1-[2-(2-Циклопропилпиримидин-5-ил)-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		442 $[M+H]^+$
27	6-Хлор-3-[1-[6-метил-4-оксо-2-(2-пиридил)хромен-8-ил]этиламино]пиридин-2-карбоксильная кислота, изомер 1		436 $[M+H]^+$

28	6-Хлор-3-[1-(6-метил-4-оксо-2-пиразин-2-ил-хромен-8-ил)этиламино]пиридин-2-карбоксильная кислота, изомер 1		437 $[M+H]^+$
29	2-[1-[6-Метил-2-(3-метилпиразин-2-ил)-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		416 $[M+H]^+$
30	2-[1-[2-(6-Изопропокси-3-пиридил)-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		459 $[M+H]^+$
31	2-[1-[2-(6-Изопропокси-3-пиридил)-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		459 $[M+H]^+$

32	2-[1-[6-Метил-2-(2-метилпиримидин-5-ил)-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		416 $[M+H]^+$
33	2-[1-[6-Метил-2-(2-метилпиримидин-5-ил)-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		416 $[M+H]^+$
34	2-[1-(3,6-Диметил-4-оксо-2-пиримидин-2-ил-хромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота, изомер 1		416 $[M+H]^+$
35	2-[1-[2-(6-Фтор-3-пиридил)-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		419 $[M+H]^+$

36	2-[1-[2-(6-Фтор-3-пиридил)-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		419 $[M+H]^+$
37	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-[6-(трифторметил)-3-пиридил]хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		469 $[M+H]^+$
38	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-[6-(трифторметил)-3-пиридил]хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		469 $[M+H]^+$
39	2-[1-[6-Метил-2-(6-метилсульфонил-3-пиридил)-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		479 $[M+H]^+$

40	2-[1-[6-Метил-2-(6-метилсульфонил-3-пиридил)-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		479 $[M+H]^+$
41	2-[1-[2-(2-Изопропоксипиримидин-5-ил)-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		460 $[M+H]^+$
42	2-[1-[2-(2-Изопропоксипиримидин-5-ил)-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		460 $[M+H]^+$
43	2-[1-[2-(4-Метокси-2-пиридил)-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2, 2,2,2-трифторуксусная кислота		431 $[M+H]^+$
44	2-[1-[2-(5-Фтор-3-пиридил)-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2, 2,2,2-трифторуксусная кислота		419 $[M+H]^+$

45	2-[1-[2-(5-Фтор-3-пиридил)-3,6-диметил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		433 $[M+H]^+$
46	2-[1-[6-фтор-4-оксо-2-(2-пиридил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1, 2,2,2-трифторуксусная кислота		405 $[M+H]^+$
47	2-[1-[6-Метил-2-(1-метилпиразол-4-ил)-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		404 $[M+H]^+$
48	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-[1-(3-пиридил)пиразол-4-ил]хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		467 $[M+H]^+$

49	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-[1-(3-пиридил)пиразол-4-ил]хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		467 $[M+H]^+$
50	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-[1-(3-пиридил)пиразол-4-ил]хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		467 $[M+H]^+$
51	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-(1H-пиразол-4-ил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2, 2,2,2-трифторуксусная кислота		390 $[M+H]^+$
52	2-[1-[2-[1-(Дифторметил)пиразол-4-ил]-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2, 2,2,2-трифторуксусная кислота		440 $[M+H]^+$

53	2-[1-[2-[1-(3-Метоксифенил)пиразол-4-ил]-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2, 2,2,2-трифторуксусная кислота		496 $[M+H]^+$
54	2-[1-[2-[1-(3-Цианофенил)пиразол-4-ил]-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2, 2,2,2-трифторуксусная кислота		491 $[M+H]^+$
55	2-[1-[6-Фтор-4-оксо-2-[1-(3-пиридил)пиразол-4-ил]хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1, 2,2,2-трифторуксусная кислота		471 $[M+H]^+$
56	Метил 2-[1-[6-метил-4-оксо-2-(6-оксо-1H-пиразин-3-ил)хромен-8-ил]этиламино]бензоат, изомер 2		432 $[M+H]^+$

60	6-Хлор-3-[1-[3,6-диметил-4-оксо-2-(2-пиридил)хромен-8-ил]этиламино]пиридин-2-карбоксильная кислота, изомер 1		450 $[M+H]^+$
61	6-Хлор-3-[1-[3-метил-4-оксо-2-(2-пиридил)-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]пиридин-2-карбоксильная кислота, изомер 1		504 $[M+H]^+$
62	6-Хлор-3-[1-[4-оксо-2-(2-пиридил)-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]пиридин-2-карбоксильная кислота, изомер 1		490 $[M+H]^+$
63	2-[1-[3,6-Диметил-4-оксо-2-[1-(3-пиридил)пиразол-4-ил]хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1, 2,2,2-трифторуксусная кислота		481 $[M+H]^+$

64	2-[1-[2-[1-(4-Цианофенил)пиразол-4-ил]-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2, 2,2,2-трифторуксусная кислота		491 $[M+H]^+$
65	2-[1-[2-(6-Метокси-3-пиридил)-3,6-диметил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1, 2,2,2-трифторуксусная кислота		445 $[M+H]^+$
66	2-[1-[2-[1-(3-Метоксифенил)пиразол-4-ил]-3,6-диметил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1, 2,2,2-трифторуксусная кислота		510 $[M+H]^+$
67	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-(2-пиридил)-3-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1, 2,2,2-трифторуксусная кислота		469 $[M+H]^+$

68	2-[1-[6-фтор-3-метил-4-оксо-2-(2-пиридил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1, 2,2,2-трифторуксусная кислота		419 $[M+H]^+$
69	2-[1-[2-[1-(4-Метоксифенил)пиразол-4-ил]-3,6-диметил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1, 2,2,2-трифторуксусная кислота		510 $[M+H]^+$
70	2-[1-[2-[1-(2-Метоксифенил)пиразол-4-ил]-3,6-диметил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1, 2,2,2-трифторуксусная кислота		510 $[M+H]^+$
71	2-[1-[2-[6-(Дифторметил)-2-пиридил]-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		451 $[M+H]^+$

72	2-[1-[2-[1-(2-Метоксипиримидин-5-ил)пиразол-4-ил]-3,6-диметил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1, 2,2,2-трифторуксусная кислота		512 $[M+H]^+$
73	2-[1-[2-[1-(4-Цианофенил)пиразол-4-ил]-3,6-диметил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1, 2,2,2-трифторуксусная кислота		505 $[M+H]^+$
74	2-[1-[2-[1-(3-Цианофенил)пиразол-4-ил]-3,6-диметил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1, 2,2,2-трифторуксусная кислота		505 $[M+H]^+$
75	2-[1-[6-Метил-2-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2, 2,2,2-трифторуксусная кислота		404 $[M+H]^+$

76	2-[1-[4-Оксо-2-(2-пиридил)-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		455 $[M+H]^+$
77	2-[1-[2-[6-(Дифторметил)-2-пиридил]-3,6-диметил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1, 2,2,2-трифторуксусная кислота		465 $[M+H]^+$
78	3-Хлор-2-фтор-6-[1-[6-метил-4-оксо-2-(2-пиридил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		453 $[M+H]^+$
79	2-[1-[2-[1-(4-Метоксифенил)пиразол-4-ил]-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2, 2,2,2-трифторуксусная кислота		496 $[M+H]^+$

80	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-(1-фенилпиразол-4-ил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2, 2,2,2-трифторуксусная кислота		466 $[M+H]^+$
81	2-[1-[2-[1-(6-Метокси-3-пиридил)пиразол-4-ил]-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2, 2,2,2-трифторуксусная кислота		497 $[M+H]^+$
82	2-[1-[2-[1-(6-Циано-3-пиридил)пиразол-4-ил]-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2, 2,2,2-трифторуксусная кислота		492 $[M+H]^+$

83	2-[1-[2-[1-(5-Циано-2-пиридил)пиразол-4-ил]-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2, 2,2,2-трифторуксусная кислота		492 $[M+H]^+$
84	2-[1-[2-[5-(3-Метоксифенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		498 $[M+H]^+$
85	2-[1-[2-[1-(4-Циано-3-фтор-фенил)пиразол-4-ил]-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2, 2,2,2-трифторуксусная кислота		509 $[M+H]^+$
86	2-[1-[2-[1-(3-Циано-4-метокси-фенил)пиразол-4-ил]-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2, 2,2,2-трифторуксусная кислота		521 $[M+H]^+$

87	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-[1-[4-(трифторметил)фенил]пиразол-4-ил]хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2, 2,2,2-трифторуксусная кислота		534 $[M+H]^+$
88	2-[1-[6-Метил-2-[1-(4-метилсульфонилфенил)пиразол-4-ил]-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2, 2,2,2-трифторуксусная кислота		544 $[M+H]^+$
89	2-[1-[2-[6-(1-Цианоциклопропил)-3-пиридил]-3,6-диметил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1, 2,2,2-трифторуксусная кислота		480 $[M+H]^+$

90	2-[1-[2-[5-(4-Цианофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		493 $[M+H]^+$
91	2-[1-[2-[1-(2,2-Дифтор-1,3-бензодиоксол-5-ил)пиразол-4-ил]-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2, 2,2,2-трифторуксусная кислота		546 $[M+H]^+$
92	2-[1-[2-[1-(3-Фтор-4-метокси-фенил)пиразол-4-ил]-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2, 2,2,2-трифторуксусная кислота		514 $[M+H]^+$

93	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-[1-[4-(трифторметокси)фенил]пиразол-4-ил]хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2, 2,2,2-трифторуксусная кислота		550 $[M+H]^+$
94	2-[1-[2-[1-(4-Циано-3-метокси-фенил)пиразол-4-ил]-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2, 2,2,2-трифторуксусная кислота		521 $[M+H]^+$
95	2,3-Дифтор-6-[1-[2-[1-(4-цианофенил)пиразол-4-ил]-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1, 2,2,2-трифторуксусная кислота		527 $[M+H]^+$

96	6-Хлор-3-[1-[2-[1-(4-цианофенил)пиразол-4-ил]-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]пиридин-2-карбоксильная кислота, изомер 1		580 $[M+H]^+$
97	6-Хлор-3-[1-[2-(5-фтор-3-пиридил)-3-метил-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]пиридин-2-карбоксильная кислота, изомер 1		522 $[M+H]^+$
98	2-[1-[2-[1-(3-Метоксифенил)триазол-4-ил]-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		497 $[M+H]^+$
99	2-[1-[2-[1-(4-Цианофенил)пиразол-4-ил]-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		545 $[M+H]^+$

100	2-Фтор-6-[1-[6-метил-4-оксо-2-(2-пиридил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		419 $[M+H]^+$
101	2-[1-[2-[1-(4-Цианофенил)пиразол-4-ил]-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]-6-фтор-бензойная кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		509 $[M+H]^+$
102	2-[1-[2-[2-(3-Гидрокси-3-метил-бут-1-инил)пиримидин-5-ил]-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2, 2,2,2-трифторуксусная кислота		484 $[M+H]^+$
103	2-[1-[2-[1-(4-Цианофенил)имидазол-4-ил]-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2, 2,2,2-трифторуксусная кислота		491 $[M+H]^+$

104	2-[1-[2-[1-(4-Циано-2-фтор-фенил)пиразол-4-ил]-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2, 2,2,2-трифторуксусная кислота		509 $[M+H]^+$
105	2-[1-[2-[1-(2-Метоксипиримидин-5-ил)пиразол-4-ил]-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2, 2,2,2-трифторуксусная кислота		498 $[M+H]^+$
106	2-[1-[2-[1-(4-Хлорфенил)пиразол-4-ил]-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2, 2,2,2-трифторуксусная кислота		500 $[M+H]^+$

107	2-[[(1R)-1-[2-[1-(2-Цианофенил)пиразол-4-ил]-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2, 2,2,2-трифторуксусная кислота		491 $[M+H]^+$
108	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-[1-(2-пиридил)пиразол-4-ил]хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2, 2,2,2-трифторуксусная кислота		467 $[M+H]^+$
109	2-[1-[2-[1-(4-Цианофенил)-3-метил-пиразол-4-ил]-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2, 2,2,2-трифторуксусная кислота		505 $[M+H]^+$
110	2-Фтор-6-[1-[6-метил-4-оксо-2-(2-пиридил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		419 $[M+H]^+$

111	2-Фтор-6-[1-[6-метил-4-оксо-2-(2-пиридил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		419 $[M+H]^+$
112	2-[1-[2-[1-(4-Цианофенил)пиразол-4-ил]-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]-6-фтор-бензойная кислота, изомер 1		509 $[M+H]^+$
113	2-[1-[2-[1-(4-Цианофенил)пиразол-4-ил]-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]-6-фтор-бензойная кислота, изомер 2		509 $[M+H]^+$
114	6-[1-[2-[1-(4-Цианофенил)пиразол-4-ил]-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]-2,3-дифтор-бензойная кислота, изомер 1		527 $[M+H]^+$
115	6-Хлор-3-[1-[3,6-диметил-4-оксо-2-(3-пиридил)хромен-8-ил]этиламино]пиридин-2-карбоксильная кислота, изомер 1		450 $[M+H]^+$

116	3-[1-[3,6-Диметил-4-оксо-2-(3-пиридил)хромен-8-ил]этиламино]пиридин-2-карбоксильная кислота, изомер 1		416 $[M+H]^+$
117	3-[1-[3,6-Диметил-4-оксо-2-(3-пиридил)хромен-8-ил]этиламино]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксильная кислота, изомер 1		484 $[M+H]^+$
118	3-[1-[3,6-Диметил-4-оксо-2-(3-пиридил)хромен-8-ил]этиламино]-6-метил-пиридин-2-карбоксильная кислота, изомер 1		430 $[M+H]^+$
119	2-[1-[3,6-Диметил-4-оксо-2-(3-пиридил)хромен-8-ил]этиламино]-5-(трифторметил)бензойная кислота, изомер 1		483 $[M+H]^+$
120	2-[1-[3,6-Диметил-4-оксо-2-(3-пиридил)хромен-8-ил]этиламино]-5-фтор-бензойная кислота, изомер 1		433 $[M+H]^+$
121	6-Хлор-3-[1-[3,6-диметил-4-оксо-2-(2-пиридил)хромен-8-ил]этиламино]пиридин-2-карбоксильная кислота, изомер 1, 2,2,2-трифторуксусная кислота		450 $[M+H]^+$

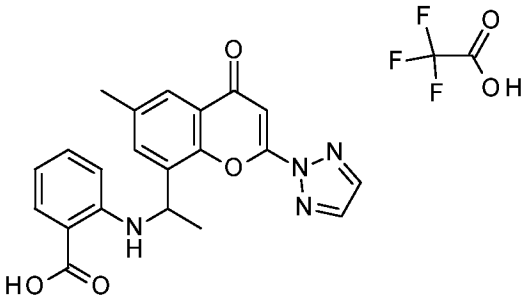
122	3-[1-[3,6-Диметил-4-оксо-2-(2-пиридил)хромен-8-ил]этиламино]-6-метил-пиридин-2-карбоксильная кислота, изомер 1		430 $[M+H]^+$
123	3-[1-[2-(5-Фтор-3-пиридил)-3,6-диметил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]-6-метил-пиридин-2-карбоксильная кислота, изомер 1		448 $[M+H]^+$
124	2-[1-[2-[1-(4-Цианофенил)триазол-4-ил]-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2, 2,2,2-трифторуксусная кислота		492 $[M+H]^+$
125	2-[1-[2-(5-Циано-3-пиридил)-3,6-диметил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1, 2,2,2-трифторуксусная кислота		440 $[M+H]^+$
126	2-[1-[3,6-Диметил-4-оксо-2-(2-фенилтиазол-5-ил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1, 2,2,2-трифторуксусная кислота		497 $[M+H]^+$
127	2-[1-[3,6-Диметил-4-оксо-2-(5-пиразол-1-ил-3-пиридил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1, 2,2,2-трифторуксусная кислота		481 $[M+H]^+$

128	6-[1-[3,6-Диметил-4-оксо-2-(2-пиридил)хромен-8-ил]этиламино]-2,3-дифтор-бензойная кислота, изомер 1		451 $[M+H]^+$
129	6-Бром-3-[1-[3,6-диметил-4-оксо-2-(3-пиридил)хромен-8-ил]этиламино]пиридин-2-карбоксильная кислота, изомер 1		496 $[M+H]^+$
130	2-[1-[2-[2-(Диметиламино)тиазол-5-ил]-3,6-диметил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		464 $[M+H]^+$
131	3-[1-[2-(5-Фтор-3-пиридил)-3,6-диметил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]пиридин-2-карбоксильная кислота, изомер 1		434 $[M+H]^+$
132	5-Хлор-2-[1-[3,6-диметил-4-оксо-2-(3-пиридил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		449 $[M+H]^+$
133	2-[1-[2-[1-(3,4-Диметоксифенил)триазол-4-ил]-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2, 2,2,2-трифторуксусная кислота		527 $[M+H]^+$

134	2-[1-[2-[3-(3,4-Диметоксифенил)триазол-4-ил]-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2, 2,2,2-трифторуксусная кислота		527 $[M+H]^+$
135	2-[1-[2-[6-(1-Цианоциклопропил)-3-пиридил]-3,6-диметил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		480 $[M+H]^+$
136	2-[1-[3,6-Диметил-2-(1-метилпиразол-4-ил)-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		418 $[M+H]^+$
137	3-[1-[2-[6-(Дифторметил)-2-пиридил]-3,6-диметил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]-6-метил-пиридин-2-карбоксильная кислота, изомер 1		480 $[M+H]^+$
138	6-Хлор-3-[1-[2-(5-фтор-3-пиридил)-3,6-диметил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]пиридин-2-карбоксильная кислота, изомер 1		468 $[M+H]^+$
139	3-[1-[2-[6-(Дифторметил)-2-пиридил]-3,6-диметил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]пиридин-2-карбоксильная кислота, 2,2,2-трифторуксусная кислота, изомер 1		466 $[M+H]^+$

140	2-[1-[3,6-Диметил-4-оксо-2-(2-пиридил)хромен-8-ил]этиламино]-6-фтор-бензойная кислота, изомер 1		433 $[M+H]^+$
141	6-Хлор-3-[1-[2-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-3,6-диметил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]пиридин-2-карбоксильная кислота, изомер 1		500 $[M+H]^+$

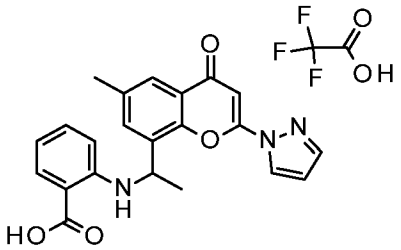
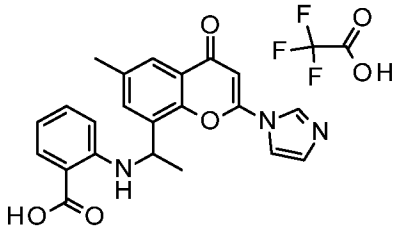
[532] Пример 57. 2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-(триазол-2-ил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2, 2,2,2-трифторуксусная кислота



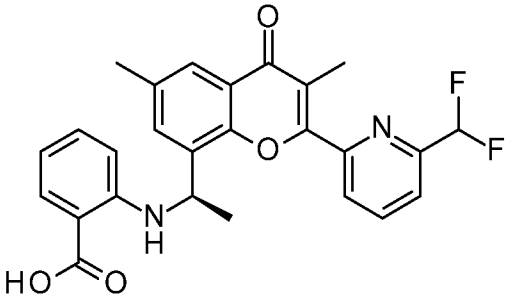
[533] 1H-1,2,3-триазол (54,5 мг, 0,79 ммоль) растворяли в ацетонитриле (2 мл), охлаждали до 0 °C и обрабатывали гидридом натрия (31,5 мг, 60% масс. в масле, 0,79 ммоль). После перемешивания при 0 °C в течение 15 мин суспензию обрабатывали 2-[1-(2-этилсульфинил-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил)этиламино]бензойной кислотой, изомером 2 (150 мг, 0,38 ммоль). Желтую суспензию перемешивали при комнатной температуре. Через 30 мин суспензию обрабатывали 1,5 мл DMF для солюбилизации суспензии. Через 5 мин реакционную смесь концентрировали, растворяли в воде (1 мл) и ацетонитриле (2,3 мл) и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (колонка C-18, 10–100% ацетонитрила [0,1% TFA] в воде [0,1% TFA]) с получением продукта в виде трифторацетатной соли (30 мг, 15%). МС ЭР + *m/z* 391 $[M+H]^+$.

[534] Следующие соединения в таблице 2 могут быть получены в соответствии со схемами 1–3 или вышеуказанными примерами.

Таблица 2

№ примера	Химическое название	Структура	МС ЭР + m/z
58	2-[1-(6-Метил-4-оксо-2-пиразол-1-ил-хромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота, изомер 2, 2,2,2-трифторуксусная кислота		390 [M+H]$^+$
59	2-[1-(2-Имидазол-1-ил-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота, изомер 2, 2,2,2-трифторуксусная кислота		390 [M+H]$^+$

[535] Пример 142. 2-[[(1R)-1-[2-[6-(Дифторметил)-2-пиридил]-3,6-диметил-4-оксо-хромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота



[536] Раствор 8-[(1S)-1-хлорэтил]-2-[6-(дифторметил)-2-пиридил]-3,6-диметил-хромен-4-она (0,20 г, 0,55 ммоль) и 2-аминобензойной кислоты (0,23 г, 1,65 ммоль) в изопропаноле (4 мл) перемешивали при комнатной температуре. Добавляли триэтиламин (0,22 г, 2,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Разбавляли DCM (20 мл) и 0,1 М водной соляной кислоты (10 мл). Слои разделяли. Органические вещества промывали солевым раствором и концентрировали. Остаток очищали посредством силикагелевой колонки (20 : 1 DCM : MeOH) с получением продукта (0,15 г, 60%). МС ЭР + *m/z* 465 [M+H]$^+$.

Таблица 3

№ прим.	Перечень строк ЯМР

1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 1,42 (уш. д, J = 5,4 Гц, 6H), 1,78 (уш. д, J = 6,0 Гц, 3H), 2,42 (с, 3H), 5,32 (уш. с, 1H), 5,38–5,47 (м, 1H), 6,41 (уш. д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,66 (уш. т, J = 7,2 Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,86 (уш. д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,23–7,27 (м, 1H), 7,56 (уш. с, 1H), 7,96 (уш. с, 1H), 8,06 (уш. д, J = 8,4 Гц, 2H), 8,24 (уш. с, 1H), 8,84 (уш. с, 1H)
2	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,53–1,66 (м, 3H), 2,24–2,35 (м, 3H), 3,97 (уш. с, 3H), 5,31 (уш. с, 1H), 6,44–6,53 (м, 2H), 7,07–7,21 (м, 2H), 7,42–7,53 (м, 1H), 7,65–7,71 (м, 1H), 7,71–7,79 (м, 1H), 8,28–8,45 (м, 1H), 9,25 (с, 1H), 9,18–9,35 (м, 1H), 12,54–12,93 (м, 1H)
3	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,70 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,34–5,35 (м, 1H), 6,50–6,56 (м, 2H), 7,16–7,18 (м, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,61 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,71 (т, J = 4,8 Гц, 1H), 7,76–7,80 (м, 2H), 8,48 (с, 1H), 9,09 (д, J = 4,8 Гц, 2H)
6	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,35–1,40 (м, 6H), 1,66 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 5,29–5,41 (м, 2H), 6,55 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,17 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,81 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 9,30 (с, 2H), 12,79 (с, 1H)
7	^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 1,72–1,73 (м, 3H), 2,41 (с, 3H), 3,30 (с, 3H), 5,14 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 6,37 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,59 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 7,16–7,20 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,96 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 8,24 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,50 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 9,26 (с, 1H)
8	^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 1,75 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 3,38 (с, 1H), 5,23 (с, 1H), 6,33–6,41 (м, 1H), 6,61 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 7,34–7,39 (м, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,91 (с, 2H), 8,00 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 9,32 (с, 1H)
9	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,61–1,72 (м, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,36 (с, 1H), 6,55 (д, J = 8,07 Гц, 2H), 7,22 (с, 2H), 7,44 (д, J = 8,44 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,74–7,84 (м, 2H), 8,43 (с, 1H), 8,71 (т, J = 7,82 Гц, 1H), 9,03 (с, 1H), 12,78 (с, 1H)
10	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,55–1,66 (м, 3H), 2,25–2,36 (м, 3H), 5,48–5,56 (м, 1H), 6,48 (уш. д, J = 7,46 Гц, 2H), 7,15 (уш. с, 1H), 7,22 (уш. с, 1H), 7,51 (уш. с, 1H), 7,71 (уш. с, 1H), 7,75 (уш. д, J = 7,09 Гц, 1H), 8,07 (уш. с, 1H), 8,35 (уш. с, 1H), 8,60 (уш. с, 1H), 8,98 (уш. с, 1H), 12,70 (уш. с, 1H)
11	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,63–1,78 (м, 3H), 2,30–2,43 (м, 3H), 3,99 (с, 3H), 5,29–5,45 (м, 1H), 6,45–6,66 (м, 2H), 7,04–7,11 (м, 1H), 7,20–7,29 (м, 2H), 7,54–7,64 (м, 1H), 7,73–7,78 (м, 1H), 7,78–7,84 (м, 1H), 7,84–7,91 (м, 1H), 7,91–8,00 (м, 1H), 8,38–8,61 (м, 1H), 12,57–12,97 (м, 1H)
12	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,67 (уш. д, J = 5,75 Гц, 3H), 2,28–2,41 (м, 3H), 3,97 (уш. с, 3H), 5,25–5,46 (м, 1H), 6,46–6,67 (м, 2H), 6,95–7,06 (м, 1H), 7,06–7,13 (м, 1H), 7,20–7,34 (м, 1H), 7,47–7,61 (м, 1H), 7,70–7,80 (м, 1H), 7,80–7,89 (м, 1H), 8,35–8,51 (м, 2H), 8,92–9,05 (м, 1H), 12,59–12,92 (м, 1H)
13	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,60 (уш. д, J = 5,75 Гц, 3H), 2,29 (уш. с, 3H), 2,67 (уш. с, 3H), 5,14–5,35 (м, 1H), 6,49 (уш. д, J = 7,3 Гц, 2H), 7,12–7,22 (м, 2H), 7,47–7,52 (м, 1H), 7,67–7,71 (м, 1H), 7,72–7,78 (м, 1H), 8,24–8,49 (м, 1H), 9,23–9,42 (м, 2H), 12,52–12,94 (м, 1H)
14	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,67 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 2,36 (с, 3H), 5,34–5,35 (м, 1H), 6,50–6,56 (м, 2H), 7,18–7,19 (м, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,56 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,62 (дд, J = 7,6, 4,8 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,81 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,50–8,52 (м, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,78 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 9,32 (д, J = 2,0 Гц, 1H)
15	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,70 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,40–5,44 (м, 1H), 6,53–6,58 (м, 2H), 7,19–7,25 (м, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,78–7,82 (м, 2H), 8,48 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,89–8,91 (м, 2H), 9,45 (с, 1H), 12,76 (с, 1H)
16	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,70 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,41–5,44 (м, 1H), 6,53–6,58 (м, 2H), 7,20–7,25 (м, 2H), 7,59 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,78–7,82 (м, 2H), 8,47 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 8,89–8,91 (м, 2H), 9,45 (с, 1H), 12,75 (с, 1H)
17	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,69 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,37–5,39 (с, 1H), 6,53–6,57 (м, 2H), 7,21–7,23 (м, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,58 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,64 (дд, J = 6,8, 4,4 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,81 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,05–8,08 (м, 1H), 8,26 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,80 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 12,79 (уш. с, 1H)
18	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,69 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,37–5,39 (м, 1H), 6,53–6,57 (м, 2H), 7,21–7,24 (м, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,58 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,63–7,65 (м, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,80–7,82 (м, 1H), 8,05–8,08 (м, 1H), 8,26 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,80 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 13,09 (уш. с, 1H)

21	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,63–1,78 (м, 3H), 2,30–2,43 (м, 3H), 3,99 (с, 3H), 5,29–5,45 (м, 1H), 6,45–6,66 (м, 2H), 7,04–7,11 (м, 1H), 7,20–7,29 (м, 2H), 7,54–7,64 (м, 1H), 7,73–7,78 (м, 1H), 7,78–7,84 (м, 1H), 7,84–7,91 (м, 1H), 7,91–8,00 (м, 1H), 8,38–8,61 (м, 1H), 12,57–12,97 (м, 1H)
22	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,63–1,78 (м, 3H), 2,30–2,43 (м, 3H), 3,99 (с, 3H), 5,29–5,45 (м, 1H), 6,45–6,66 (м, 2H), 7,04–7,11 (м, 1H), 7,20–7,29 (м, 2H), 7,54–7,64 (м, 1H), 7,73–7,78 (м, 1H), 7,78–7,84 (м, 1H), 7,84–7,91 (м, 1H), 7,91–8,00 (м, 1H), 8,38–8,61 (м, 1H), 12,57–12,97 (м, 1H)
23	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,69 (д, J = 6,72 Гц, 3H), 2,36–2,39 (м, 3H), 5,36–5,44 (м, 1H), 6,52–6,59 (м, 2H), 7,19 (с, 1H), 7,23 (т, J = 7,27 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 1,96 Гц, 1H), 7,76–7,79 (м, 1H), 7,81–7,83 (м, 1H), 7,97–8,02 (м, 1H), 8,35–8,38 (м, 1H), 8,45 (уш. д, J = 6,24 Гц, 1H), 8,84 (д, J = 2,81 Гц, 1H), 12,77 (уш. с, 1H)
24	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,62 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,18–5,21 (м, 1H), 6,48–6,56 (м, 2H), 7,20 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,58–7,60 (м, 1H), 7,79–7,81 (м, 2H), 8,05 (д, J = 4,0 Гц, 2H), 8,36 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 8,81 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 12,78 (с, 1H)
25	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,59 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 2,09 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,12–5,15 (м, 1H), 6,47 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,55 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,20 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 7,53–7,54 (м, 1H), 7,64–7,66 (м, 1H), 7,79–7,81 (м, 2H), 8,24 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,35 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 8,78 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 12,71 (с, 1H)
26	1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,12–1,19 (м, 4H), 1,65 (д, J = 5,6 Гц, 3H), 2,30–2,33 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 5,34–5,35 (м, 1H), 6,51–6,55 (м, 2H), 7,17–7,20 (м, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,81 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 9,28–9,30 (м, 2H)
27	^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 1,83 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 2,41 (с, 3H), 5,23–5,29 (м, 1H), 6,86 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,47–7,49 (с, 3H), 7,91–7,93 (м, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,98–8,04 (м, 1H), 8,34 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,79 (д, J = 4,0 Гц, 1H)
28	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,68 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,36 (с, 3H), 5,39–5,40 (м, 1H), 6,98 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,13 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 8,88–8,89 (м, 1H), 8,90–8,91 (м, 1H), 9,23 (с, 1H), 9,47 (с, 1H)
29	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,60 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,86 (с, 3H), 5,19–5,22 (м, 1H), 6,43 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,53 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 7,15–7,20 (м, 1H), 7,59 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,78–7,80 (м, 2H), 8,41 (с, 1H), 8,70 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,75 (д, J = 2,4 Гц, 1H)
34	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,65 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 5,15–5,18 (м, 1H), 6,49–6,53 (м, 2H), 7,16–7,20 (м, 1H), 7,59 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,70 (т, J = 4,8 Гц, 1H), 7,75–7,78 (м, 2H), 8,38 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 9,10 (д, J = 4,8 Гц, 2H)
43	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,64 (д, J = 6,72 Гц, 3H), 2,37 (с, 3H), 4,10 (с, 3H), 5,19–5,27 (м, 1H), 6,47 (д, J = 8,19 Гц, 1H), 6,53–6,58 (м, 1H), 6,95 (с, 1H), 7,20–7,25 (м, 1H), 7,52–7,58 (м, 2H), 7,76–7,84 (м, 2H), 8,37–8,43 (м, 1H), 8,77 (уш. д, J = 6,24 Гц, 1H), 9,03 (с, 1H), 12,82 (уш. с, 1H)
44	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,67 (д, J = 6,60 Гц, 3H), 2,36 (с, 3H), 5,35–5,44 (м, 1H), 6,50–6,59 (м, 2H), 7,17–7,25 (м, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,57 (д, J = 2,08 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 1,34 Гц, 1H), 7,81 (дд, J = 8,13, 1,65 Гц, 1H), 8,41 (уш. д, J = 6,48 Гц, 1H), 8,43–8,48 (м, 1H), 8,82 (д, J = 2,69 Гц, 1H), 9,18–9,23 (м, 1H), 12,75 (уш. с, 1H)
45	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,57 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 2,08 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 5,13–5,14 (м, 1H), 6,44 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,50 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,14 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,77–7,79 (м, 2H), 8,21–8,25 (м, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,81 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 8,90 (с, 1H)
46	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,72 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 5,43 (уш. т, J = 6,1 Гц, 1H), 6,53 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,58 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,22 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,56 (дд, J = 8,9, 3,0 Гц, 1H), 7,63–7,68 (м, 2H), 7,83 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,09 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 8,30 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,39–8,51 (м, 1H), 8,82 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 12,85 (уш. с, 1H)
47	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,64 (уш. д, J = 6,5 Гц, 3H), 2,35 (с, 3H), 3,94 (с, 3H), 5,33 (уш. с, 1H), 6,50–6,54 (м, 1H), 6,55–6,59 (м, 1H), 6,72–6,77 (м, 1H), 7,24 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,82 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,43 (уш. д, J = 5,1 Гц, 1H), 8,53–8,59 (м, 1H), 12,77 (уш. с, 1H)
48	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,66 (уш. д, J = 5,14 Гц, 3H), 2,36 (уш. с, 3H), 5,45–5,53 (м, 1H), 6,55 (уш. д, J = 0,98 Гц, 2H), 6,95 (уш. с, 1H), 7,20–7,27 (м, 1H), 7,54 (уш. с, 1H), 7,61–7,68 (м, 1H), 7,71–7,76 (м, 1H), 7,79–7,85 (м, 1H), 8,35 (уш. с, 1H), 8,41–8,47 (м, 1H), 8,63 (уш. д, J = 0,98 Гц, 2H), 9,22–9,27 (м, 1H), 9,36–9,41 (м, 1H), 12,84 (уш. с, 1H)

51	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,57 (д, J = 6,60 Гц, 3H), 2,28 (с, 3H), 5,23–5,31 (м, 1H), 6,43–6,51 (м, 2H), 6,73 (с, 1H), 7,13–7,19 (м, 1H), 7,42–7,46 (м, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,74 (д, J = 7,95 Гц, 1H), 8,33–8,38 (м, 2H), 12,70 (уш. с, 1H)
52	^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 1,69 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 2,34 (с, 3H), 5,12 (к, J = 6,7 Гц, 1H), 6,37 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,57 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 7,20–7,23 (м, 1H), 7,47 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,94 (дд, J = 8,0, 1,3 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,24 (с, 1H)
53	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,59 (д, J = 6,60 Гц, 3H), 2,29 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 5,34–5,43 (м, 1H), 6,45–6,53 (м, 2H), 6,85 (с, 1H), 6,91–6,93 (м, 1H), 7,12–7,21 (м, 1H), 7,38–7,49 (м, 4H), 7,66 (с, 1H), 7,74 (д, J = 7,47 Гц, 1H), 8,36 (уш. д, J = 5,26 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 12,69 (уш. с, 1H)
54	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,59 (уш. д, J = 6,48 Гц, 3H), 2,29 (с, 3H), 5,35–5,43 (м, 1H), 6,43–6,51 (м, 2H), 6,87 (с, 1H), 7,17 (т, J = 7,08 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,69–7,78 (м, 2H), 7,83 (уш. д, J = 7,58 Гц, 1H), 8,25 (уш. д, J = 8,31 Гц, 1H), 8,37 (уш. с, 2H), 8,55 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 12,74 (уш. с, 1H)
55	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,69 (д, J = 6,48 Гц, 3H), 5,49–5,59 (м, 1H), 6,50–6,61 (м, 2H), 7,02 (с, 1H), 7,22–7,28 (м, 1H), 7,50–7,54 (м, 1H), 7,55–7,68 (м, 2H), 7,84 (д, J = 7,82 Гц, 1H), 8,35–8,47 (м, 2H), 8,62–8,70 (м, 2H), 9,25 (д, J = 2,45 Гц, 1H), 9,42 (с, 1H), 12,86 (уш. с, 1H)
56	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,64 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,33 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 5,38–5,45 (м, 1H), 6,54–6,60 (м, 2H), 6,84 (с, 1H), 7,24–7,26 (м, 1H), 7,51 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,82 (д, J = 8,0, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,22 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H)
57	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,69 (д, J = 6,11 Гц, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,19–5,29 (м, 1H), 6,49–6,58 (м, 2H), 6,83 (с, 1H), 7,15–7,24 (м, 1H), 7,56–7,61 (м, 1H), 7,74–7,78 (м, 1H), 7,80 (д, J = 7,70 Гц, 1H), 8,41–8,47 (м, 3H), 12,76 (уш. с, 1H)
58	^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 1,79 (уш. д, J = 6,7 Гц, 3H), 2,44 (с, 3H), 5,20 (к, J = 6,4 Гц, 1H), 6,43 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 6,68 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 8,05 (уш. д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,22 (с, 2H)
59	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,64 (уш. д, J = 6,4 Гц, 3H), 2,36 (с, 3H), 5,34 (уш. с, 1H), 6,51–6,60 (м, 2H), 6,94 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,22 (уш. т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,82 (уш. д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,40 (уш. с, 1H), 8,78 (с, 1H), 12,45–13,08 (м, 1H)
60	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,63 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,19–5,23 (м, 1H), 7,08 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,57–7,60 (м, 1H), 7,79 (с, 1H), 8,04–8,05 (м, 2H), 8,36 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,79 (д, J = 4,4 Гц, 1H)
61	^{1}H ЯМР (500,11 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,68 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 2,31 (с, 3H), 5,30–5,23 (м, 1H), 7,08–7,09 (м, 1H), 7,25–7,27 (м, 2H), 7,62–7,64 (м, 1H), 7,97 (с, 1H), 8,08–8,14 (м, 2H), 8,27 (с, 1H), 8,82–8,86 (м, 1H)
62	^{1}H ЯМР (400,21 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,78 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 5,48–5,54 (м, 1H), 7,19 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,69 (ддд, J = 7,6, 4,7, 1,0 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,12 (тд, J = 7,8, 1,8 Гц, 1H), 8,25 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,33 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,44 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,83–8,85 (м, 1H)
63	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,66 (д, J = 6,60 Гц, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 5,37–5,45 (м, 1H), 6,51–6,57 (м, 2H), 7,19–7,26 (м, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,65 (дд, J = 8,25, 4,71 Гц, 1H), 7,75–7,84 (м, 2H), 8,42 (уш. д, J = 6,97 Гц, 2H), 8,51 (с, 1H), 8,64 (д, J = 4,77 Гц, 1H), 9,20 (с, 1H), 9,25–9,29 (м, 1H), 12,80 (уш. с, 1H)
64	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,59 (уш. д, J = 6,11 Гц, 3H), 2,29 (с, 3H), 5,36–5,47 (м, 1H), 6,43–6,53 (м, 2H), 6,89 (с, 1H), 7,17 (т, J = 6,98 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,75 (уш. д, J = 7,70 Гц, 1H), 8,01 (уш. д, J = 7,21 Гц, 2H), 8,12 (уш. д, J = 7,34 Гц, 2H), 8,37 (уш. д, J = 5,38 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 12,74 (уш. с, 1H)
65	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,59 (уш. д, J = 6,48 Гц, 3H), 2,10 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 3,96 (с, 3H), 5,10–5,18 (м, 1H), 6,47 (уш. д, J = 8,44 Гц, 1H), 6,55 (т, J = 7,52 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 8,68 Гц, 1H), 7,21 (уш. т, J = 7,70 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,74–7,84 (м, 2H), 8,15 (д, J = 8,87 Гц, 1H), 8,36 (уш. с, 1H), 8,67 (с, 1H), 12,81 (уш. с, 1H)
66	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,58 (уш. д, J = 6,60 Гц, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 5,27–5,35 (м, 1H), 6,44–6,52 (м, 2H), 6,93 (уш. д, J = 8,31 Гц, 1H), 7,16 (уш. т, J = 7,89 Гц, 1H), 7,39–7,53 (м, 4H), 7,69 (с, 1H), 7,74 (уш. д, J = 8,07 Гц, 1H), 8,30–8,41 (м, 2H), 9,01 (с, 1H), 12,72 (уш. с, 1H)

67	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,56 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 2,40 (с, 3H), 5,11–5,26 (м, 1H), 6,44 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,55 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,20 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,65–7,70 (м, 1H), 7,80 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 8,00 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,11 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 8,32 (уш. с, 1H), 8,78 (д, J = 4,3 Гц, 1H), 12,78 (уш. с, 1H)
68	^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.д. 1,67 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 2,25 (с, 3H), 5,26 (к, J = 6,6 Гц, 1H), 6,45 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,58 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,18 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 8,9, 3,0 Гц, 1H), 7,61 (дд, J = 7,0, 5,5 Гц, 1H), 7,70 (дд, J = 8,0, 3,0 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 8,06–8,11 (м, 1H), 8,81 (д, J = 4,6 Гц, 1H)
69	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,58 (уш. д, J = 6,48 Гц, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 5,27–5,36 (м, 1H), 6,42–6,52 (м, 2H), 7,05 (д, J = 8,93 Гц, 2H), 7,16 (уш. т, J = 7,70 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,75 (уш. д, J = 8,19 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 8,93 Гц, 2H), 8,28–8,37 (м, 2H), 8,91 (с, 1H), 12,72 (уш. с, 1H)
70	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,60 (уш. д, J = 6,48 Гц, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 5,23–5,31 (м, 1H), 6,42–6,50 (м, 2H), 7,08 (т, J = 7,64 Гц, 1H), 7,15 (т, J = 7,76 Гц, 1H), 7,24 (д, J = 8,31 Гц, 1H), 7,37–7,46 (м, 2H), 7,62 (д, J = 7,82 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,73 (д, J = 8,07 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,37 (уш. д, J = 5,75 Гц, 1H), 8,78 (с, 1H), 12,73 (уш. с, 1H)
71	^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,70 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,37–5,42 (м, 1H), 6,54–6,57 (м, 2H), 7,05 (д, J = 54,7 Гц, 1H), 7,20–7,23 (м, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,59 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,81 (дд, J = 1,5, 8,1 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,28 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 8,42 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,45–8,50 (м, 1H), 12,89–12,90 (м, 1H)
72	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,58 (уш. д, J = 6,48 Гц, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 5,28–5,36 (м, 1H), 6,41–6,50 (м, 2H), 7,15 (уш. т, J = 7,82 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,74 (д, J = 7,95 Гц, 1H), 8,35 (уш. д, J = 5,01 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 9,14 (с, 2H), 12,74 (уш. с, 1H)
73	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,58 (уш. д, J = 6,36 Гц, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 5,28–5,36 (м, 1H), 6,42–6,52 (м, 2H), 7,16 (уш. т, J = 7,83 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,75 (уш. д, J = 8,19 Гц, 1H), 8,02 (м, J = 8,31 Гц, 2H), 8,17 (м, J = 8,44 Гц, 2H), 8,34 (уш. д, J = 5,26 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 12,73 (уш. с, 1H)
74	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,59 (уш. д, J = 6,11 Гц, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,29 (уш. с, 3H), 5,27–5,36 (м, 1H), 6,43–6,52 (м, 2H), 7,16 (уш. т, J = 7,27 Гц, 1H), 7,45 (уш. с, 1H), 7,67–7,77 (м, 3H), 7,83 (уш. д, J = 7,46 Гц, 1H), 8,29 (уш. д, J = 7,95 Гц, 1H), 8,34 (уш. с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,47 (уш. с, 1H), 9,12 (с, 1H), 12,73 (уш. с, 1H)
75	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,65 (д, J = 6,36 Гц, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 5,25–5,35 (м, 1H), 6,46–6,52 (м, 1H), 6,52–6,58 (м, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 7,17–7,27 (м, 1H), 7,51–7,54 (м, 1H), 7,71–7,74 (м, 1H), 7,79–7,84 (м, 1H), 8,42 (уш. д, J = 5,62 Гц, 1H), 12,79 (уш. с, 1H), 13,29 (уш. с, 1H)
76	^{1}H ЯМР (500,11 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,75 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 5,45–5,48 (м, 1H), 6,52 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,57 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,17–7,20 (м, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,67–7,69 (м, 1H), 7,84 (дд, J = 1,5, 7,9 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,12 (тд, J = 7,8, 1,7 Гц, 1H), 8,24 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,33 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,79–8,80 (м, 1H), 8,83–8,84 (м, 1H)
77	^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.д. 1,69 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 5,24 (к, J = 6,6 Гц, 1H), 6,49 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,55 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 6,82 (т, J = 55,2 Гц, 1H), 7,17 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,82–7,92 (м, 3H), 8,10–8,23 (м, 2H)
78	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,67 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,38 (с, 3H), 5,32–5,35 (с, 1H), 6,35 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,24–7,29 (м, 2H), 7,56 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,64 (дд, J = 6,8, 4,8 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 8,07–8,09 (м, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,26 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,80 (д, J = 4,0 Гц, 1H)
79	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,59 (д, J = 6,60 Гц, 3H), 2,26–2,32 (м, 3H), 3,76 (с, 3H), 5,33–5,43 (м, 1H), 6,44–6,54 (м, 2H), 6,83 (с, 1H), 7,05 (д, J = 9,05 Гц, 2H), 7,17 (с, 1H), 7,47 (д, J = 1,96 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 1,22 Гц, 1H), 7,71–7,81 (м, 3H), 8,41 (с, 2H), 9,09 (с, 1H), 12,70 (уш. с, 1H)
80	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,59 (д, J = 6,60 Гц, 3H), 2,29 (с, 3H), 5,36–5,45 (м, 1H), 6,42–6,56 (м, 2H), 6,86 (с, 1H), 7,18 (т, J = 7,27 Гц, 1H), 7,29–7,41 (м, 1H), 7,45–7,54 (м, 3H), 7,66 (с, 1H), 7,75 (дд, J = 7,89, 1,28 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 7,83 Гц, 2H), 8,36 (уш. с, 1H), 8,47 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 12,70 (уш. с, 1H)
81	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,66 (д, J = 6,60 Гц, 3H), 2,36 (с, 3H), 3,90–3,95 (м, 3H), 5,40–5,51 (м, 1H), 6,48–6,61 (м, 2H), 6,90 (с, 1H), 7,05 (д, J = 8,93 Гц, 1H), 7,19–7,29 (м, 1H), 7,54 (д, J =

	2,08 Гц, 1H), 7,73 (д, J = 1,47 Гц, 1H), 7,80–7,85 (м, 1H), 8,22–8,27 (м, 1H), 8,38–8,50 (м, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,75 (д, J = 2,69 Гц, 1H), 9,22 (с, 1H), 12,79 (уш. с, 1H)
82	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,66 (д, J = 6,60 Гц, 3H), 2,36 (с, 3H), 5,43–5,54 (м, 1H), 6,50–6,59 (м, 2H), 6,97 (с, 1H), 7,20–7,27 (м, 1H), 7,55 (д, J = 1,83 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,80–7,85 (м, 1H), 8,29 (д, J = 8,56 Гц, 1H), 8,44 (уш. д, J = 5,87 Гц, 1H), 8,57–8,62 (м, 1H), 8,72 (с, 1H), 9,42 (д, J = 2,45 Гц, 1H), 9,48 (с, 1H), 12,78 (уш. с, 1H)
83	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,60 (д, J = 6,72 Гц, 3H), 2,29 (с, 3H), 5,31–5,40 (м, 1H), 6,49 (т, J = 7,52 Гц, 1H), 6,53 (д, J = 8,44 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 7,16–7,22 (м, 1H), 7,49 (д, J = 1,96 Гц, 1H), 7,63–7,70 (м, 1H), 7,72–7,77 (м, 1H), 8,09 (д, J = 8,56 Гц, 1H), 8,36 (уш. д, J = 6,36 Гц, 1H), 8,44–8,50 (м, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,98 (д, J = 1,59 Гц, 1H), 9,39 (с, 1H), 12,71 (уш. с, 1H)
84	^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,74 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 2,40 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 5,27–5,32 (м, 1H), 6,55–6,58 (м, 2H), 7,22–7,25 (м, 1H), 7,28–7,31 (м, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,60 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,78–7,82 (м, 3H), 8,52–8,56 (м, 1H), 12,87–12,89 (м, 1H)
85	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,59 (д, J = 6,60 Гц, 3H), 2,29 (с, 3H), 5,36–5,45 (м, 1H), 6,42–6,53 (м, 2H), 6,89 (с, 1H), 7,13–7,19 (м, 1H), 7,43–7,50 (м, 1H), 7,65–7,67 (м, 1H), 7,73–7,77 (м, 1H), 7,96–8,02 (м, 1H), 8,06–8,15 (м, 2H), 8,36 (уш. д, J = 6,11 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 12,70 (уш. с, 1H)
86	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,59 (д, J = 6,60 Гц, 3H), 2,29 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 5,33–5,42 (м, 1H), 6,42–6,53 (м, 2H), 6,82 (с, 1H), 7,17 (т, J = 7,87 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 9,29 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 2,08 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 1,34 Гц, 1H), 7,73–7,77 (м, 1H), 8,14–8,18 (м, 1H), 8,23 (д, J = 2,81 Гц, 1H), 8,36 (уш. д, J = 6,11 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 12,72 (уш. с, 1H)
87	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,60 (д, J = 6,60 Гц, 3H), 2,29 (с, 3H), 5,36–5,45 (м, 1H), 6,45–6,53 (м, 2H), 6,88 (с, 1H), 7,18 (т, J = 7,83 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 2,08 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 1,34 Гц, 1H), 7,73–7,78 (м, 1H), 7,89 (д, J = 8,68 Гц, 2H), 8,12 (д, J = 8,56 Гц, 2H), 8,37 (уш. д, J = 5,99 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 12,70 (уш. с, 1H)
88	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,67 (д, J = 6,60 Гц, 3H), 2,37 (с, 3H), 3,29 (с, 3H), 5,41–5,54 (м, 1H), 6,48–6,64 (м, 2H), 6,96 (с, 1H), 7,20–7,30 (м, 1H), 7,56 (д, J = 2,08 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 1,34 Гц, 1H), 7,80–7,85 (м, 1H), 8,10–8,16 (м, 2H), 8,23 (с, 1H), 8,24–8,26 (м, 1H), 8,44 (уш. д, J = 5,62 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 12,78 (уш. с, 1H)
89	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,58 (д, J = 6,72 Гц, 3H), 1,83 (м, 2H), 1,92 (м, 2H), 2,09 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,14 (м, 1H), 6,48 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,55 (т, J = 7,0, 1,8 Гц, 1H), 7,2 (т, J = 8,47, 1,7 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,78 (м, 3H), 8,28 (дд, J = 8,31, 2,32, 1H), 8,35 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,96 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 12,76 (уш. с, 1H)
90	^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,73 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 2,40 (с, 3H), 5,27–5,32 (м, 1H), 6,54–6,58 (м, 2H), 7,22–7,25 (м, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,66 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,80–7,83 (м, 2H), 8,16–8,18 (м, 2H), 8,39 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 8,45–8,48 (м, 1H), 12,77–12,79 (м, 1H)
91	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,59 (д, J = 6,60 Гц, 3H), 2,29 (с, 3H), 5,35–5,44 (м, 1H), 6,43–6,52 (м, 2H), 6,84 (с, 1H), 7,17 (т, J = 7,38 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 2,08 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 8,80 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 1,34 Гц, 1H), 7,70–7,79 (м, 2H), 7,99 (д, J = 2,20 Гц, 1H), 8,30–8,43 (м, 1H), 8,49 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 12,71 (уш. с, 1H)
92	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,59 (д, J = 6,60 Гц, 3H), 2,29 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 5,35–5,44 (м, 1H), 6,41–6,56 (м, 2H), 6,83 (с, 1H), 7,17 (т, J = 7,80 Гц, 1H), 7,29 (т, J = 9,11 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 1,96 Гц, 1H), 7,61–7,71 (м, 2H), 7,71–7,83 (м, 2H), 8,36 (уш. д, J = 6,24 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 12,69 (уш. с, 1H)
93	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,59 (д, J = 6,60 Гц, 3H), 2,29 (с, 3H), 5,33–5,46 (м, 1H), 6,41–6,56 (м, 2H), 6,86 (с, 1H), 7,14–7,21 (м, 1H), 7,47 (д, J = 1,96 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 8,56 Гц, 2H), 7,66 (д, J = 1,34 Гц, 1H), 7,73–7,78 (м, 1H), 7,90–8,10 (м, 2H), 8,29–8,45 (м, 1H), 8,50 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 12,71 (уш. с, 1H)
94	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,60 (д, J = 6,72 Гц, 3H), 2,29 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 5,31–5,41 (м, 1H), 6,43–6,55 (м, 2H), 6,86 (с, 1H), 7,13–7,22 (м, 1H), 7,49 (д, J = 2,08 Гц, 1H), 7,58–7,70 (м, 3H), 7,72–7,77 (м, 1H), 7,88 (д, J = 8,44 Гц, 1H), 8,37 (уш. д, J = 5,50 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 12,69 (уш. с, 1H)
95	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,62 (д, J = 6,60 Гц, 3H), 2,38 (с, 3H), 5,71 (уш. т, J = 5,38 Гц, 1H), 6,43–6,52 (м, 1H), 6,90 (с, 1H), 7,15 (ддд, J = 13,27, 8,80, 4,95 Гц, 1H), 7,36 (уш. д, J = 7,34 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 2,08 Гц, 1H), 7,67–7,74 (м, 1H), 8,06–8,11 (м, 2H), 8,15–8,19 (м, 2H), 8,55 (с, 1H),

	9,35 (с, 1H), 13,68 (уш. с, 1H)
96	^{1}H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-d3) δ м.д. 1,75 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 5,39–5,47 (м, 1H), 6,74 (с, 1H), 7,05 (уш. д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,22 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,84–7,95 (м, 3H), 8,03 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 8,25 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,30–8,36 (м, 2H), 8,86 (с, 1H)
97	^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,66 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 2,12 (с, 3H), 5,28–5,33 (м, 1H), 7,16 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,23–8,26 (м, 1H), 8,02 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,28–8,31 (м, 2H), 8,85 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,92 (с, 1H), 13,30–13,35 (м, 1H)
98	^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,66 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 2,37 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 5,47–5,52 (м, 1H), 6,51–6,56 (м, 2H), 7,02 (с, 1H), 7,17 (дт, J = 7,5, 2,0 Гц, 1H), 7,20–7,24 (м, 1H), 7,56–7,62 (м, 4H), 7,77 (с, 1H), 7,82 (дд, J = 1,4, 7,9 Гц, 1H), 8,46–8,49 (м, 1H), 9,62 (с, 1H), 12,86–12,88 (м, 1H)
99	^{1}H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-d3) δ м.д. 1,12 (д, J = 6,1 Гц, 3H), 5,51 (с, 1H), 6,56 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 6,63 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,89–7,99 (м, 4H), 8,09 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 8,30 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,43 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 8,93 (с, 1H)
100	^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.д. 1,75 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 2,42 (с, 3H), 5,39 (к, J = 6,7 Гц, 1H), 6,28–6,34 (м, 2H), 7,13 (тд, J = 8,4, 6,0 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,58 (ддд, J = 7,6, 4,7, 1,1 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,89 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,04 (тд, J = 7,8, 1,8 Гц, 1H), 8,23 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,76 (д, J = 4,9 Гц, 1H)
101	^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.д. 1,80 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 2,49 (с, 3H), 5,51 (к, J = 6,2 Гц, 1H), 6,39–6,50 (м, 2H), 6,93–7,00 (м, 1H), 7,27 (тд, J = 8,3, 6,2 Гц, 1H), 7,62–7,71 (м, 1H), 7,89 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 8,26 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 8,56–8,63 (м, 1H), 9,35 (с, 1H)
102	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,52 (с, 6H), 1,67 (д, J = 6,72 Гц, 3H), 2,37 (с, 3H), 3,43 (уш. с., 1H), 5,29–5,40 (м, 1H), 6,52–6,58 (рм, 2H), 7,18–7,25 (м, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,58 (д, J = 2,08 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 1,22 Гц, 1H), 7,79–7,83 (м, 1H), 8,43 (уш. д., J = 5,75 Гц, 1H), 9,46 (с, 2H), 12,79 (уш. с., 1H)
103	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,65 (д, J = 6,60 Гц, 3H), 2,36 (с, 3H), 5,47–5,55 (м, 1H), 6,51–6,57 (м, 2H), 6,82 (с, 1H), 7,21–7,26 (м, 1H), 7,54 (д, J = 2,32 Гц, 1H), 7,73–7,75 (м, 1H), 7,82 (дд, J = 7,95, 1,71 Гц, 1H), 8,06–8,13 (м, 4H), 8,42 (уш. д, J = 6,24 Гц, 1H), 8,74 (дд, J = 7,40, 1,41 Гц, 2H), 12,74 (уш. с, 1H)
104	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,58 (д, J = 6,60 Гц, 3H), 2,29 (с, 3H), 5,27–5,36 (м, 1H), 6,45–6,50 (м, 2H), 6,93 (с, 1H), 7,13–7,19 (м, 1H), 7,48 (д, J = 2,20 Гц, 1H), 7,50–7,60 (м, 1H), 7,65–7,67 (м, 1H), 7,88 (с, 1H), 8,01–8,06 (м, 1H), 8,17–8,22 (м, 1H), 8,36 (уш. д, J = 6,36 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 9,06 (д, J = 2,08 Гц, 1H), 12,67 (уш. с, 1H)
105	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,58 (д, J = 6,60 Гц, 3H), 2,29 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 5,33–5,42 (м, 1H), 6,40–6,52 (м, 3H), 6,85 (с, 1H), 7,12–7,20 (м, 1H), 7,47 (д, J = 1,83 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,72–7,76 (м, 1H), 8,37 (уш. д, J = 6,24 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 12,71 (уш. с, 1H)
106	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,59 (уш. д, J = 6,48 Гц, 3H), 2,29 (с, 3H), 5,35–5,44 (м, 1H), 6,41–6,56 (м, 2H), 6,85 (с, 1H), 7,18 (т, J = 7,04 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,58 (уш. д, J = 8,93 Гц, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,72–7,77 (м, 1H), 7,91 (уш. д, J = 8,93 Гц, 2H), 8,36 (уш. д, J = 6,11 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 12,69 (уш. с, 1H)
107	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,58 (д, J = 6,60 Гц, 3H), 2,29 (с, 3H), 5,31–5,43 (м, 1H), 6,41–6,51 (м, 2H), 6,89 (с, 1H), 7,12–7,19 (м, 1H), 7,46 (д, J = 2,08 Гц, 1H), 7,58–7,68 (м, 2H), 7,71–7–76 (м, 1H), 7,81–7,93 (м, 2H), 8,02 (д, J = 7,58 Гц, 1H), 8,35 (уш. д, J = 5,26 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 12,69 (уш. с, 1H)
108	^{1}H ЯМР (400 МГц, 1,4-DIOXANE-d8) δ м.д. 1,75 (уш. д, J = 6,60 Гц, 3H), 2,38 (с, 3H), 5,26–5,40 (м, 1H), 6,46–6,62 (м, 2H), 6,81 (с, 1H), 7,17–7,25 (м, 1H), 7,29–7,39 (м, 1H), 7,50 (д, J = 1,71 Гц, 1H), 7,83 -7,97 (м, 3H), 8,10 (уш. д, J = 8,07 Гц, 1H), 8,36 (уш. с, 1H), 8,45–8,54 (м, 2H), 9,24 (с, 1H)
109	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,57 (д, J = 6,60 Гц, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 5,26–5,35 (м, 1H), 6,39 (д, J = 8,44 Гц, 1H), 6,48 (т, J = 7,52 Гц, 1H), 6,69 (с, 1H), 7,15 (т, J = 7,28 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 2,08 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 1,47 Гц, 1H), 7,73–7,79 (м, 1H), 7,96–8,01 (м, 2H), 8,04–8,09 (м, 2H), 8,33 (уш. д, J = 5,87 Гц, 1H), 9,29 (с, 1H), 12,71 (уш. с, 1H)
110	^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.д. 1,75 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 2,42 (с, 3H), 5,39 (к, J = 6,7 Гц, 1H), 6,28–6,34 (м, 2H), 7,13 (тд, J = 8,4, 6,0 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,58 (ддд, J = 7,6, 4,7, 1,1 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,89 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,04 (тд, J = 7,8, 1,8 Гц, 1H), 8,23 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,76 (д, J = 4,9 Гц, 1H)

111	^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.д. 1,75 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 2,42 (с, 3H), 5,39 (к, J = 6,7 Гц, 1H), 6,28–6,34 (м, 2H), 7,13 (тд, J = 8,4, 6,0 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,58 (ддд, J = 7,6, 4,7, 1,1 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,89 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,04 (тд, J = 7,8, 1,8 Гц, 1H), 8,23 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,76 (д, J = 4,9 Гц, 1H)
112	^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.д. 1,80 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 2,49 (с, 3H), 5,51 (к, J = 6,2 Гц, 1H), 6,39–6,50 (м, 2H), 6,93–7,00 (м, 1H), 7,27 (тд, J = 8,3, 6,2 Гц, 1H), 7,62–7,71 (м, 1H), 7,89 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 8,26 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 8,56–8,63 (м, 1H), 9,35 (с, 1H)
113	^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.д. 1,80 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 2,49 (с, 3H), 5,51 (к, J = 6,2 Гц, 1H), 6,39–6,50 (м, 2H), 6,93–7,00 (м, 1H), 7,27 (тд, J = 8,3, 6,2 Гц, 1H), 7,62–7,71 (м, 1H), 7,89 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 8,26 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 8,56–8,63 (м, 1H), 9,35 (с, 1H)
115	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,58 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 2,08 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,10–5,13 (м, 1H), 6,97 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,63 (дд, J = 8,0, 5,2 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 8,23–8,25 (м, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,77 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 9,01 (с, 1H)
116	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,55 (д, J = 4,4 Гц, 3H), 2,07 (с, 3H), 2,26–2,32 (м, 3H), 5,06–5,08 (м, 1H), 6,88–6,93 (м, 1H), 7,06–7,08 (м, 1H), 7,39–7,47 (м, 2H), 7,58–7,59 (м, 1H), 7,75 (с, 1H), 8,21 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,73 (с, 1H), 9,00 (уш. с, 1H), 9,62–9,66 (м, 1H)
117	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,59 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,08 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 5,12–5,17 (м, 1H), 6,95 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 7,56–7,64 (м, 1H), 7,79 (с, 1H), 8,24–8,26 (м, 1H), 8,75–8,77 (м, 1H), 9,01 (с, 1H), 9,36 (с, 1H)
118	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,59 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 2,08 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,14–5,17 (м, 1H), 7,02 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,16 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,63–7,66 (м, 1H), 7,79 (с, 1H), 8,23–8,27 (м, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,77–8,79 (м, 1H), 9,02 (с, 1H)
119	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,62 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,08 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 5,19–5,26 (м, 1H), 6,67 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,49–7,57 (м, 1H), 7,57 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,61- 7,65 (м, 1H), 7,81 (с, 1H), 8,04 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,22–8,24 (м, 1H), 8,72–8,78 (м, 2H), 9,02 (д, J = 2,0 Гц, 1H)
120	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,57 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,09 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 5,02–5,10 (м, 1H), 6,32–6,49 (м, 1H), 6,95–7,12 (м, 1H), 7,33–7,47 (м, 2H), 7,50–7,54 (м, 1H), 7,79 (с, 1H), 8,24 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,79 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 13,12 (уш. с, 1H)
121	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,65 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 5,23 (кв., J = 6,6 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,60 (к, J = 4,5 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 8,06 (д, J = 4,3 Гц, 2H), 8,32 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 8,81 (дт, J = 4,7, 1,2 Гц, 1H), 12,68–13,52 (м, 1H)
122	^{1}H ЯМР (500,11 МГц, DMSO-d6) д м.д. 1,64 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,36 (д, J = 6,8 Гц, 6H), 5,19–5,25 (м, 1H), 7,08 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,58–7,61 (м, 1H), 7,79 (с, 1H), 8,04–8,07 (м, 2H), 8,45 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 8,81 (д, J = 4,8 Гц, 1H)
123	^{1}H ЯМР (500,11 МГц, DMSO-d6) д м.д. 1,60 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 2,08 (с, 3H), 2,37 (д, J = 5,8 Гц, 6H), 5,17–5,22 (м, 1H), 7,08–7,11 (м, 1H), 7,19–7,21 (м, 1H), 7,55 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 8,21–8,24 (м, 1H), 8,40–8,41 (м, 1H), 8,82 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 8,89 (с, 1H)
124	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,65 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 2,36 (с, 3H), 5,48 (уш. т, J = 6,3 Гц, 1H), 6,50 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,54 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 7,21 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,82 (дд, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 8,16–8,21 (м, 2H), 8,27–8,31 (м, 2H), 8,44 (уш. д, J = 6,1 Гц, 1H), 9,73 (с, 1H), 12,76 (уш. с, 1H)
125	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,52 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 2,00 (м, 3H), 2,31 (с, 3H), 5,12 (м, 1H), 6,45 (м, 2H), 7,12 (м, 1H), 7,48 (д, J = 2,08 Гц, 1H), 7,71 (м, 2H), 8,25 (м, 1H), 8,71 (м, 1H), 9,15 (д, J = 1,96 Гц, 1H), 9,21 (д, J = 2,08 Гц, 1H), 12,65 (уш. с, 1H)
126	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,62 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 5,19 (м, 1H), 6,47 (м, 2H), 7,17 (м, 1H), 7,5 (м, 4H), 7,7 (м, 1H), 7,75 (дд, J = 7,95, 1,59 Гц, 1H), 8,0 (м, 2H), 8,33 (д, J = 6,11 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 12,68 (уш. с, 1H)
127	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,61 (д, J = 6,72 Гц, 3H), 2,13 (м, 3H), 2,39 (с, 3H), 5,18 (м, 1H), 6,51 (м, 2H), 6,67 (м, 1H), 7,18 (м, 1H), 7,56 (д, J = 2,08 Гц, 1H), 7,78 (дд, J = 7,59, 1,59 Гц, 1H), 7,81 (м, 1H), 7,89 (д, J = 1,71 Гц, 1H), 8,35 (м, 1H), 8,65 (м, 1H), 8,7 (д, J = 2,57 Гц, 1H), 8,95 (д, J = 1,83 Гц, 1H), 9,32 (д, J = 2,45 Гц, 1H), 12,71 (уш. с, 1H)
128	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,60 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 5,07–5,09 (м, 1H), 5,87 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,84–6,91 (м, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,55–7,58 (м, 1H), 7,80 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,96–8,01 (м, 1H), 8,93 (д, J = 4,4 Гц, 1H)

129	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,59 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 2,07 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,14–5,17 (м, 1H), 6,96 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,61–7,65 (м, 1H), 7,79 (с, 1H), 8,21–8,23 (м, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,76–8,78 (м, 1H), 9,01 (с, 1H)
130	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,63 (д, J = 4,8 Гц, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 3,15–3,16 (с, 6H), 5,14–5,16 (м, 1H), 6,43 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,54 (т, J = 6,8 Гц, 1H), 7,18–7,20 (м, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,82 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H)
131	^{1}H ЯМР (500,11 МГц, DMSO-d6) д м.д. 1,53–1,56 (м, 3H), 2,09 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 5,14–5,08 (м, 1H), 6,92 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,07–7,11 (м, 1H), 7,39–7,48 (м, 2H), 7,77 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 8,25–8,28 (м, 1H), 8,80 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 8,91 (с, 1H), 9,65 (д, J = 7,2 Гц, 1H)
132	^{1}H ЯМР (400 МГц, ACETONE-d6) δ м.д. 1,66 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,13 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 5,24–5,27 (м, 1H), 6,59 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,16 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,58–7,59 (м, 1H), 7,60–7,62 (м, 1H), 7,85–7,86 (м, 2H), 8,24 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,43–8,45 (м, 1H), 8,77 (с, 1H), 9,03 (с, 1H)
133	^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4): δ м.д. 1,75 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 2,42 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 3,95 (с, 3H), 5,41–5,49 (м, 1H), 6,51–6,60 (м, 2H), 7,13–7,22 (м, 3H), 7,48–7,53 (м, 1H), 7,57 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,86–7,92 (м, 2H), 9,14 (с, 1H)
134	^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.д. 1,30 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 2,32 (с, 3H), 3,55 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,96–4,02 (м, 1H), 5,89 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,56 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 7,01 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,13 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,21 (дд, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,90 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H)
135	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,45–1,56 (м, 3H), 1,72–1,80 (м, 2H), 1,82–1,90 (м, 2H), 1,99–2,04 (м, 3H), 2,28–2,32 (м, 3H), 5,01–5,12 (м, 1H), 6,36–6,42 (м, 1H), 6,44–6,50 (м, 1H), 7,05–7,20 (м, 1H), 7,38–7,49 (м, 1H), 7,61–7,81 (м, 3H), 8,16–8,26 (м, 1H), 8,26–8,38 (м, 1H), 8,85–8,94 (м, 1H), 12,58–12,80 (м, 1H)
136	^{1}H ЯМР (500,11 МГц, DMSO-d6) д м.д. 1,64 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 5,30 (квинтет, J = 6,2 Гц, 1H), 6,49 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,55 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,21–7,24 (м, 1H), 7,49 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,73 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,82 (дд, J = 1,5, 8,0 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,42 (д, J = 5,8 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 12,85–12,86 (м, 1H)
137	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,64–1,65 (м, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,20–5,26 (м, 1H), 6,96–7,24 (м, 3H), 7,50–7,60 (м, 1H), 7,76–7,85 (м, 1H), 7,86–7,95 (м, 1H), 8,18–8,34 (м, 2H), 8,40–8,56 (м, 1H)
138	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,55 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 2,09 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 5,09 (уш. с, 1H), 6,85 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 8,27 (дт, J = 9,6, 2,1 Гц, 1H), 8,82 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 8,91 (с, 1H), 9,39 (уш. с, 1H)
139	^{1}H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ м.д. 1,75 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 5,32 (к, J = 6,6 Гц, 1H), 6,83 (т, J = 55,1 Гц, 1H), 7,37–7,56 (м, 2H), 7,65 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,86 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 8,14–8,27 (м, 2H)
140	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,61 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 5,18 (кв., J = 6,5 Гц, 1H), 6,31 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,36 (дд, J = 11,8, 7,9 Гц, 1H), 7,17 (тд, J = 8,3, 6,3 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,59–7,62 (м, 1H), 7,80 (дд, J = 2,1, 0,9 Гц, 1H), 8,02–8,12 (м, 3H), 8,82 (дт, J = 4,7, 1,4 Гц, 1H), 13,15 (уш. с, 1H)
141	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,66 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 5,25 (кв., J = 6,4 Гц, 1H), 7,08–7,13 (м, 2H), 7,29 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,90 (дд, J = 7,2, 1,3 Гц, 1H), 8,22–8,30 (м, 2H), 8,36 (уш. д, J = 6,4 Гц, 1H), 13,02 (уш. с, 1H)
142	^{1}H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ м.д. 1,73 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 5,20 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 6,43 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,64 (ддд, J = 8,1, 7,1, 1,0 Гц, 1H), 6,73 (т, J = 55,3 Гц, 1H), 7,25 (ддд, J = 8,7, 7,5, 2,2 Гц, 2H), 7,54 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,80 (дд, J = 7,8, 1,1 Гц, 1H), 7,96–8,00 (м, 2H), 8,02 (дд, J = 8,1, 1,7 Гц, 1H), 8,08 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H)

[537] Активность киназы PI3K-альфа (PIK3CA) дикого типа и мутанта H1047R и определение значений IC50 для ингибиторов

[538] Рекомбинантный каталитически активный человеческий полноразмерный PIK3KA дикого типа и мутант H1047R приобретали в форме комплекса 1 : 1 p110a (каталитической субъединицы) с N-концевой меткой 6X his и p85a (регуляторной субъединицы) без метки у компании EMD Millipore Sigma (кат. № 14-

602M и 14-792M, соответственно). PIP2diC8 (Avanti Polar Lipids Inc., кат. № 850185) или Soy PI (Avanti Polar Lipids Inc., кат. № 840044P) использовали в качестве липидного субстрата. Лиофилизированный порошок PIP2diC8 или PI растворяли в воде milliQ до концентрации 1 мМ непосредственно перед использованием. 10 мМ исходных соединений в DMSO последовательно разбавляли 1 : 3 для получения 10-точечной кривой и наносили на планшет с использованием системы акустической жидкостной обработки (инструмент Echo серии 550, Labcyte). Перед началом реакции получали 10 × планшет с промежуточным соединением (исходная концентрация соединения 200 мкМ и 10% DMSO). Типичная реакционная смесь (50 мкл) содержала 40 мМ буфера HEPES, pH 7,4, 25 мМ $MgCl_2$, 0,01% об./об. Triton-X-100, 1% об./об. DMSO, 20 мМ NaCl, 1–5 нМ WT или белка H1047R PI3K, 20 мкм АТФ и 50 мкм PIP2diC8 или Soy PI. 1% буфер DMSO без тестируемого соединения использовали в качестве МАКС. контроля (полная активность в отсутствие какого-либо ингибитора) и контроль без ферментов использовали для определения уровня фонового аденозина 5'-дифосфата (ADP) (МИН. контроля). Сначала белок дикого типа (WT) и мутантный белок H1047R в киназном буфере вместе со всеми компонентами, кроме АТФ, инкубировали с соединением или без соединения при 27 °C в течение 1 ч. После предварительной инкубации реакцию инициировали посредством добавления 20 мкл 50 мкМ АТФ (конечная концентрация 20 мкМ). Реакционную смесь выдерживали до превращения АТФ примерно 10% (2 мкМ ADP) при 27 °C. После этого 5 мкл реакционной смеси смешивали с 5 мкл реагента ADP-Kinase Glo (набор для анализа ADP-Glo Kinase, Promega, кат. № V9102) с добавлением 10 мМ $MgCl_2$ для остановки реакции и обеднения оставшегося АТФ в течение 40 мин при комнатной температуре. Впоследствии 10 мкл реагента обнаружения киназы (набор для анализа ADP-Glo Kinase, Promega, кат. № V9102) добавляли для одновременного преобразования ADP в АТФ и оставляли только что синтезированную АТФ для измерения с использованием реакции люциферазы/люциферина. Через 30 мин при комнатной температуре сгенерированный свет измеряли с помощью люминометра (устройства для считывания планшетов EnVision, Perkin Elmer). Данные обрабатывали при помощи инструмента Genedata-Screener. Значения относительной IC_{50} определяли с использованием единиц люминесценции посредством вычисления процентного ингибирования относительно контрольных планшетов «МИН.» и «МАКС.». Данные анализировали, используя 4-параметрическое нелинейное логистическое уравнение (четырехпараметрическую логистическую кривую зависимости ответа от концентрации):

Y = ниж. + [(ниж. - верх.) / 1 + (x / IC50)угол]

где Y = % ингибирования, X = концентрация, обеспечивающая y% ингибирование, ниж. = минимальное значение y на кривой, верх. = максимальное значение y на кривой, и угол = крутизна кривой при IC50.

%Инг. = [(медиана макс. - x / медиана макс. - медиана мин.)] · 100

IC50: концентрация соединения, которая уменьшает заданный ответ (связывание лиганда, ответ фермента) на 50%. Относительная IC50: концентрация, обеспечивающая половину максимального ответа соединения.

[539] Для значений IC_{50}, представленных в таблице A, «A» означает $IC_{50} < 0,5$ мкМ; «B» означает IC_{50} в диапазоне от 0,5 мкМ до 1,0 мкМ; «C» означает IC_{50} в диапазоне от 1 мкМ до 5 мкМ; «D» означает IC_{50} в

диапазоне от 5 мкМ до 10 мкМ; «E» означает IC_{50} > 10 мкМ.

Таблица A. PI3K-α (PIK3CA) Биохимическая IC_{50} PI3K дикого типа (WT) и мутанта H1047R при использовании липидного субстрата Soy PI

№ примера	IC_{50} H1047R	IC_{50} WT
1	B	E
2	A	D
3	A	E
4[1]	A	A
5[1]	E	E
6	A	E
7	A	E
8	A	D
9	A	D
10	B	C
11	A	B
12	A	C
13	B	E
14	A	C
15[1]	A	C
16[1]	E	E
17	A	C
18[1]	E	E
19	D	E
20	A	C
21	D	E
22	A	C
23	A	D
24	A	C

25	A	B
26	A	D
27	A	C
28	A	C
29	A	D
30[1]	D	E
31[1]	A	C
32[1]	A	D
33[1]	E	E
34	A	C
35	E	E
36	A	D
37	E	E
38	A	E
39	E	E
40	A	E
41	E	E
42	A	D
43	B	D
44	A	C
45	A	B
46	A	D
47[1]	B	C
48	A	D
49	E	E
50	A	C
51	A	C
52	A	C
53	A	C

54	A	C
55	A	D
56	C	E
57	A	E
58	A	D
59[1]	A	C
60	A	B
61	A	B
62	A	D
63	A	C
64	A	C
65	A	C
66	A	B
67	A	C
68	A	D
69	A	B
70	C	C
71	A	D
72	A	C
73	A	B
74	A	B
75	A	D
76	A	D
77	A	B
78	A	D
79	A	C
80	A	D
81	B	D
82	A	C

83	A	E
84	A	C
85	A	C
86	A	C
87	A	D
88	A	C
89	A	C
90	A	E
91	B	E
92	A	D
93	B	E
94	A	C
95	C	E
96	A	C
97	A	C
98	A	C
99	B	C
100	A	E
101	A	B
102	B	D
103	A	D
104	B	E
105	B	E
106	A	C
107	A	E
108	B	C
109	B	D
110	A	C
111	C	C

112	D	E
113	A	C
114	C	D
115	A	B
116	A	D
117	A	C
118	A	C
119	A	C
120	A	C
121	A	C
122	A	D
123	A	C
124	A	C
125	A	B
126	A	A
127	A	C
128	A	B
129	A	A
130	A	B
131	C	E
132	A	B

[1] Липидный субстрат PIP2diC8

* Для примера 12 IC_{50} WT / IC_{50} H1047R = 16,9

[540] Анализ активности киназы PI3K-альфа (PIK3CA) in vitro на основе клеток и определение значений IC50 для ингибиторов

[541] Клеточную линию MDA-MB-453 (ATCC-HTB-131) получали из Американской коллекции типовых культур (г. Манассас, штат Вирджиния, США). Клетки выдерживали в модифицированной среде Eagle Dulbecco (DMEM, Gibco 11965-092) с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки, деактивированной теплом (FBS HI, Gibco 10082-147), 1 × заменимых аминокислот (NEAA, Gibco 11140-050) и 1 мМ пирувата натрия (Gibco 11360-070). Культуры выдерживали в увлажненном инкубаторе при 37 °C в атмосфере 5% CO_2 / 95% воздуха.

Для тестирования соединения в 0% FBS клетки MDA-MB-453 высевали с плотностью 1,5 × 10^4 клеток на лунку в белые 384-луночные планшеты в 20 мкл аналитической среды Minimum Essential Media (MEM) с 1 × NEAA, 1 мМ пирувата натрия и 1 мкг/мл человеческого инсулина (Sigma I9278). Соединения, растворенные в 10 мМ маточных растворах в DMSO, последовательно разбавляли 1 : 3 в DMSO для получения серии 10-точечных разведений и наносили на планшет с использованием системы акустической жидкостной обработки (Echo серии 550, Liquid Handler, Labcyte). Впоследствии готовили 5 × планшет для разбавления промежуточного соединения MEM с 1 × NEAA и 1 мМ пирувата натрия (исходная концентрация соединения 150 мкМ в 1,5% DMSO). В клеточный планшет добавляли пять мкл серийно разбавленных промежуточных соединений с конечными концентрациями в диапазоне от 30 мМ до 0,0015 мМ в 0,3% DMSO. Только 0,3% DMSO использовали для установления максимального (МАКС.) сигнала и GDC-0032 в конечной концентрации 1 мкМ использовали в качестве референсного соединения для минимального (МИН.) сигнала. После 3 часов обработки среду удаляли и лизировали клетки в 10 мкл 1 × лизирующего буфера SureFire со встряхиванием в течение 10 минут при комнатной температуре. Акцепторную смесь (реакционный буфер 1 + реакционный буфер 2 + активирующий буфер + акцепторные гранулы SureFire Ultra) готовили посредством 25-кратного разбавления активирующего буфера в объединенном реакционном буфере 1 и реакционном буфере 2. Акцепторные гранулы разбавляли в 50 раз объединенными реакционными буферами. В каждую лунку добавляли пять мкл акцепторной смеси, планшет герметизировали и покрывали фольгой и инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре. Донорную смесь (буфер для разбавления + донорные гранулы SureFire Ultra) готовили посредством 50-кратного разбавления донорных гранул в буфере для разбавления. В каждую лунку добавляли пять мкл донорной смеси и планшет герметизировали и покрывали фольгой и инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре в темноте. Планшеты считывали на приборе для считывания планшетов Neo2 компании Biotek с использованием стандартных настроек AlphaLisa.

Соединения тестировали в двух повторностях и среднее значение ингибирования в % при каждой концентрации соединения использовали для получения однодозовой кривой ответа. Данные обрабатывали с использованием инструмента Genedata-Screener. Значения относительной IC_{50} определяли с использованием единиц люминесценции посредством вычисления процентного ингибирования относительно контрольных планшетов «МИН.» (референсный контроль GDC-0032) и «МАКС.» (DMSO). Данные анализировали, используя 4-параметрическое нелинейное логистическое уравнение (четырехпараметрическую логистическую кривую зависимости ответа от концентрации):

Y = ниж. + [(верх. - ниж.) / 1 + наклон (X / IC50)],

где Y = % ингибирования, X = концентрация ингибитора, ниж. = минимальное значение y на подборе кривой, верх. = максимальное значение y на подборе кривой и наклон = крутизна кривой при IC_{50}.

% ингибирования = [(сигнал при X - медиана мин.) / (медиана макс. - медиана мин.)] × 100

IC_{50}: концентрация соединения, которая уменьшает заданный ответ (связывание лиганда, ответ фермента) на 50%. Относительная IC_{50}: концентрация, дающая половину максимального ответа соединения.

[542] Для значений IC_{50}, представленных в таблице B, «A» означает IC_{50} < 50 нМ; «B» означает IC_{50} в

диапазоне от 50 нМ до 100 нМ; «C» означает IC_{50} в диапазоне от 100 нМ до 500 нМ; «D» означает IC_{50} > 500 нМ.

Таблица B. IC_{50} по результатам анализа PI3K-α (PIK3CA) in vitro на основе клеток

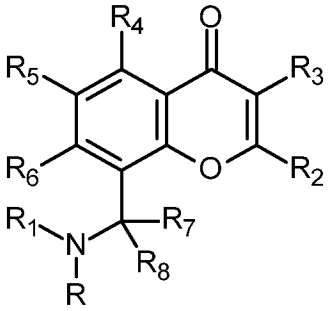
№ примера	IC50
5	D
19	D
21	D
22	B
24	A
25	A
29	C
30	D
33	D
35	D
36	A
37	D
39	D
41	D
42	B
44	A
45	A
46	A
49	D
52	B
55	C
60	A
61	A
65	A
70	A

72	B
73	B
74	A
75	B
76	B
79	B
80	A
81	B
82	B
83	B
84	C
85	C
86	C
89	A
97	A
110	C
111	D
112	D
113	C
114	D
115	A
116	B
117	A
118	B
119	B
120	A
121	A
122	B
123	A

124	B
125	A
126	B
127	A
128	B
129	A
130	A
131	B
132	A
133	C
134	D
136	A
138	A
139	C
140	B
141	A

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

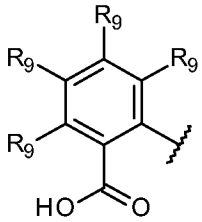
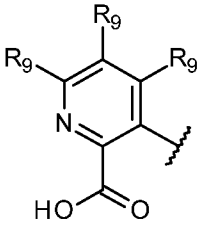
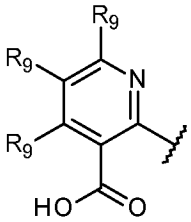
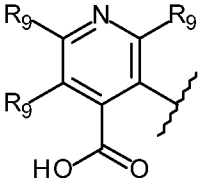
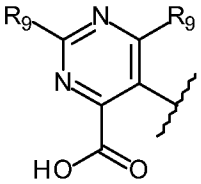
1. Соединение формулы:

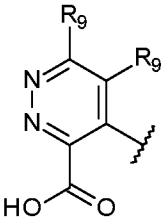
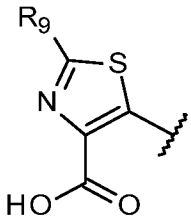


или его фармацевтически приемлемая соль, где:

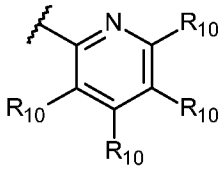
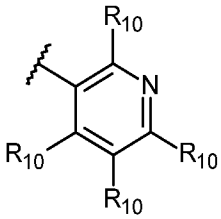
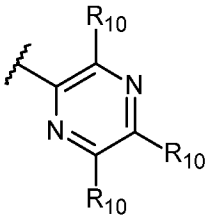
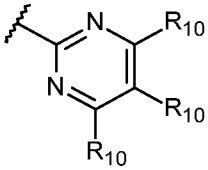
R представляет собой –H или C_1–C_3 алкил;

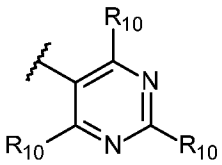
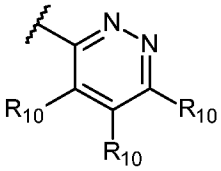
R_1 представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
; 
;


; или 
;

R_2 представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
;


; или 
; или

R_2 представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, тетразола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–C(O)OC_1$–C_3 алкила, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, –OH, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_2–C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2–C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 1,3-бензодиоксола, необязательно замещенного 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксина или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиримидина, пиридазина, пиразина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом каждый из необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, C_2–C_6 алкенила или C_2–C_6 алкинила необязательно замещен –CN, –OH, оксетанилом, C_1–C_3 алкокси или $–CONR_{11}R_{11}$; причем каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, 1,3-бензодиоксола, 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксина, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN;

R_3 представляет собой –H, галоген, –CN, $–N(H)(C_1–C_3$ алкил), $–N(C_1–C_3$ алкил$)_2$, $–N(H)(CH_2CH_2CO_2H)$, $–C(O)C_1$–C_3 алкил, C_1–C_6 алкил, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 гидроксиалкил, C_3–C_5 циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл из 3–5 кольцевых атомов, содержащий 1, 2 или 3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, или необязательно замещенный гетероарил из 5 или 6 кольцевых атомов, содержащий 1, 2 или 3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O или S; при этом каждый из необязательно замещенного гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила или C_1–C_3 галогеналкила;

каждый из **R_4**, **R_5** и **R_6** независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_6 алкил или C_1–C_6 галогеналкил;

R_7 представляет собой –CN, C_1–C_6 алкил или C_1–C_6 галогеналкил;

R_8 представляет собой –H или C_1–C_6 алкил;

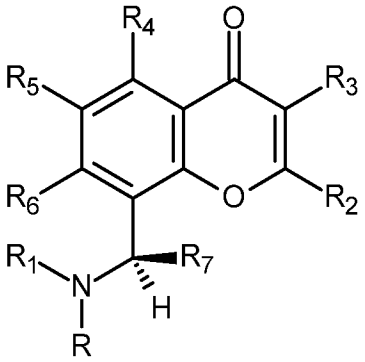
каждый **R_9** независимо представляет собой –H, галоген, –CN, C_1–C_6 алкил, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 алкокси или C_3–C_5 циклоалкил;

каждый **R_{10}** независимо представляет собой –H, –CN, галоген, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–C(O)OC_1$–C_3 алкил, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}–CO_2R_{11}$, –OH,

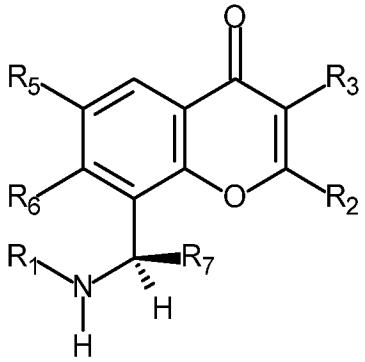
необязательно замещенный C_1–C_6 алкил, необязательно замещенный C_2–C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2–C_6 алкинил, необязательно замещенный C_3–C_5 циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, выбранный из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 1,3-бензодиоксол, необязательно замещенный 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин или необязательно замещенный гетероарил, выбранный из пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; причем каждый из необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, C_2–C_6 алкенила или C_2–C_6 алкинила необязательно замещен –CN, –OH, оксетанилом, C_1–C_3 алкокси или $–CONR_{11}R_{11}$; каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, 1,3-бензодиоксола, 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксина, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN; и

каждый $\mathbf{R_{11}}$ независимо представляет собой –H или C_1–C_3 алкил.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу:



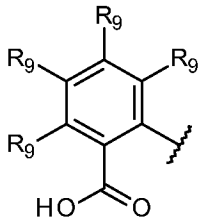
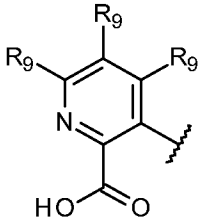
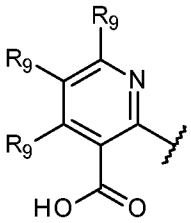
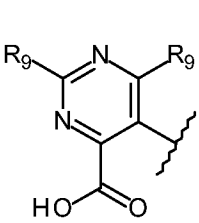
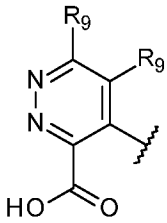
3. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу:

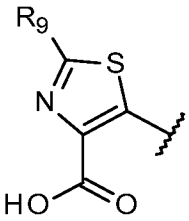


4. Соединение по п. 1 или п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором **R** представляет

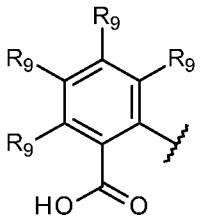
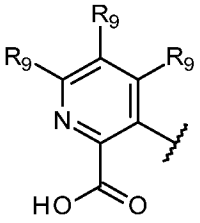
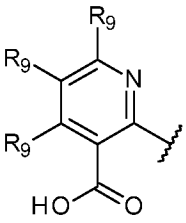
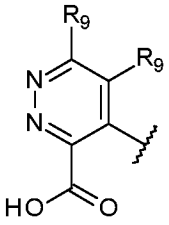
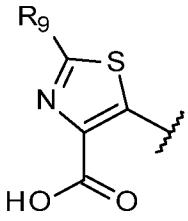
собой –H.

5. Соединение по любому из пп. 1–4 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором **R₁** представляет собой группу формулы:

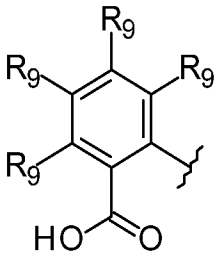
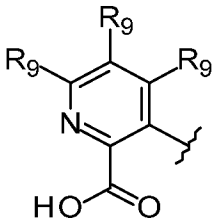
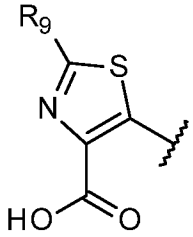

;

;

;

;

;


или .

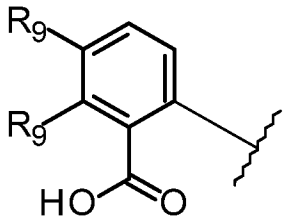
6. Соединение по любому из пп. 1–5 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором **R₁** представляет собой группу формулы:

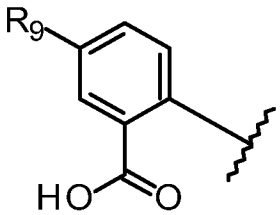

;

;

;

; или

.

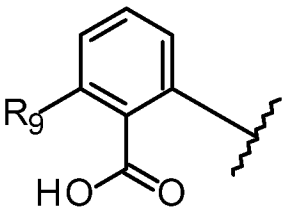
7. Соединение по любому из пп. 1–6 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором **R₁** представляет собой группу формулы


,

или

.

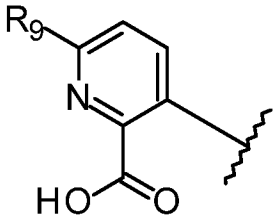
8. Соединение по любому из пп. 1–4 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы

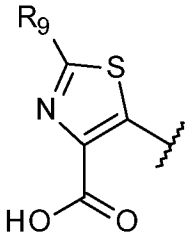


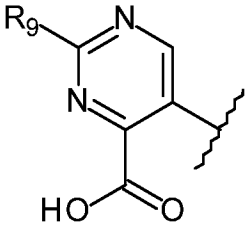
;


;


;



;


; или


.

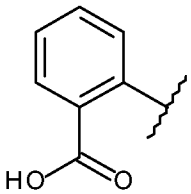
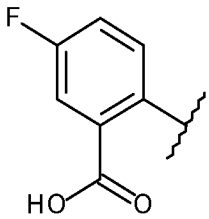
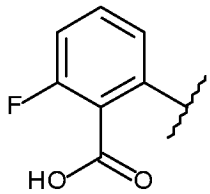
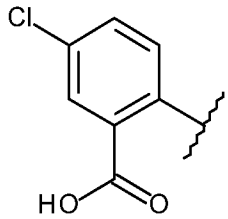
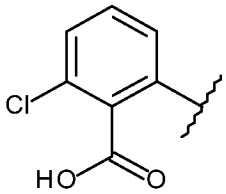
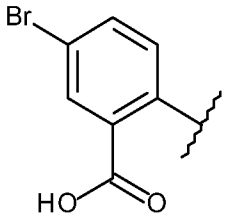
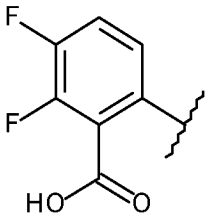
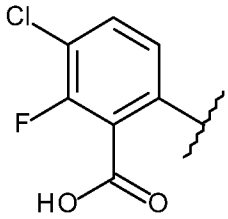
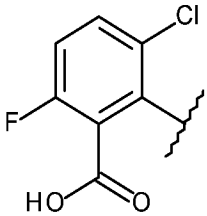
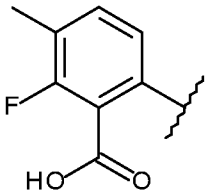
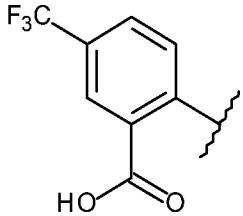
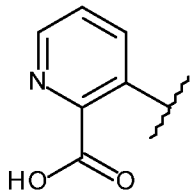
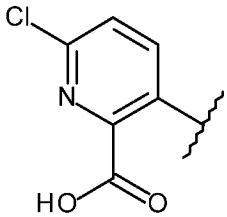
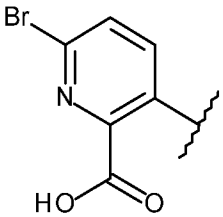
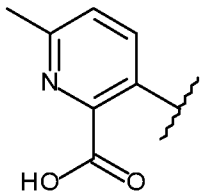
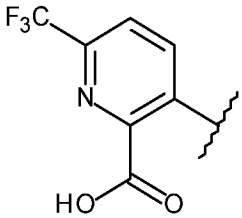
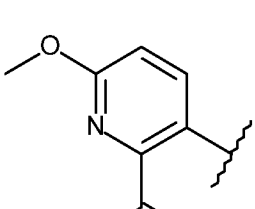
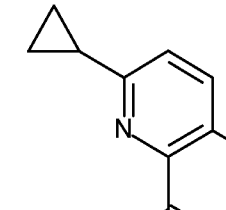
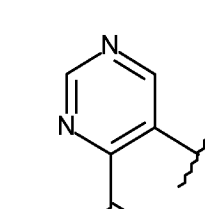
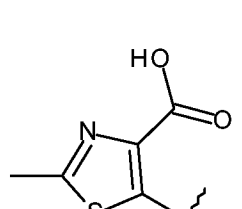
9. Соединение по любому из пп. 1–8 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором каждый $\mathbf{R_9}$ независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_6 алкил, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 алкокси или C_3–C_5 циклоалкил.

10. Соединение по любому из пп. 1–9 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором каждый $\mathbf{R_9}$ независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил, C_1–C_3 галогеналкил, C_1–C_3 алкокси или C_3–C_5 циклоалкил.

11. Соединение по любому из пп. 1–10 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором каждый $\mathbf{R_9}$ независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил, C_1–C_3 галогеналкил или C_3–C_5 циклоалкил.

12. Соединение по любому из пп. 1–11 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором каждый $\mathbf{R_9}$ независимо представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил.

13. Соединение по любому из пп. 1–4 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы

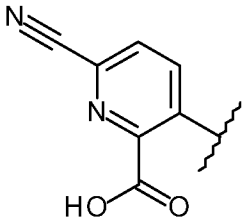
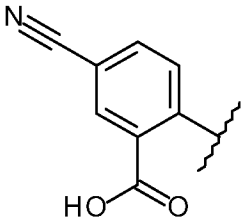
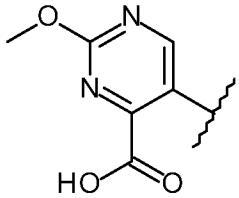
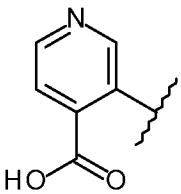

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

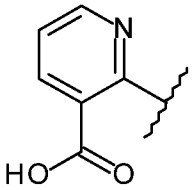
;

;

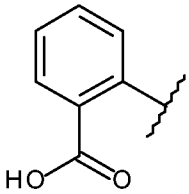
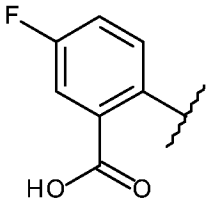
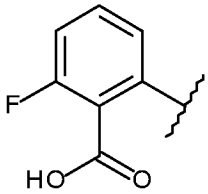
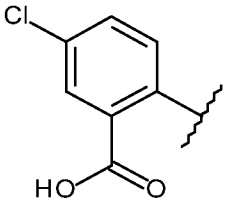
;

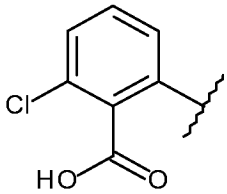
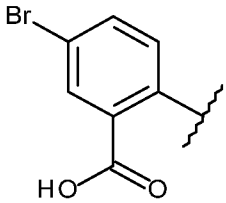
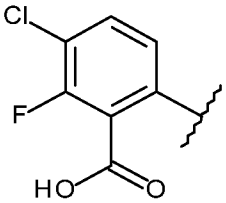
;

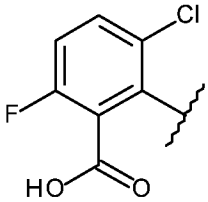
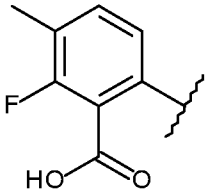
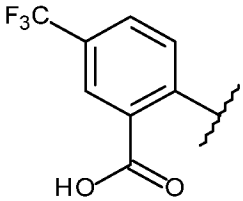
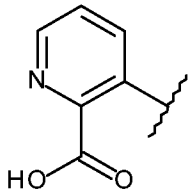

; 
; 
; 
; или

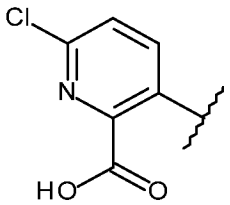
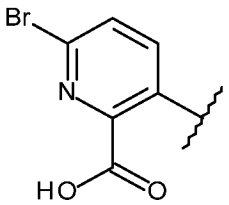
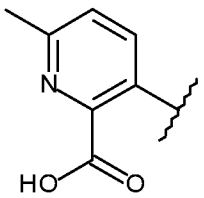
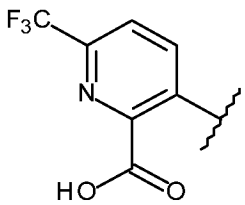
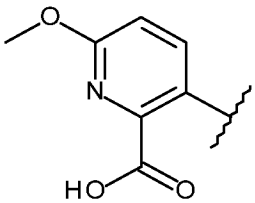
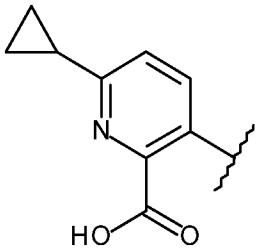
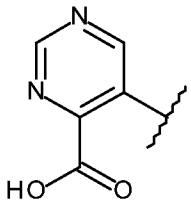
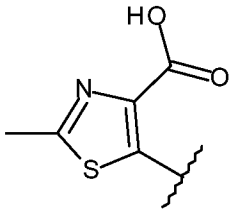

.

14. Соединение по любому из пп. 1–4 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы

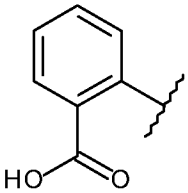
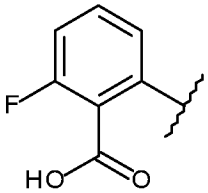

; 
; 
; 
;

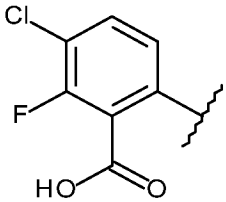
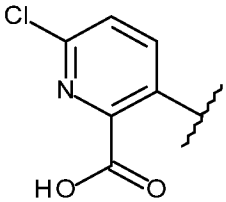

; 
;
; 
;


; 
; 
; 
;


;

;

;

;

;

;

; или

.

15. Соединение по любому из пп. 1–4 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором $\mathbf{R_1}$ представляет собой группу формулы


;

;

;

; или

.

16. Соединение по любому из пп. 1–15 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, галоген, –CN, C_1–C_6 алкил, C_1–C_6 галогеналкил, C_3–C_5 циклоалкил, гетероцикл из 3–5 кольцевых атомов, содержащий 1, 2 или 3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O или S, или гетероарил из 5 кольцевых атомов, содержащий 1, 2 или 3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O или S.

17. Соединение по любому из пп. 1–16 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, –CN, C_1–C_6 алкил или C_1–C_6 галогеналкил.

18. Соединение по любому из пп. 1–17 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором $\mathbf{R_3}$

представляет собой –H, –CN, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил.

19. Соединение по любому из пп. 1–18 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, –CN или C_1–C_3 алкил.

20. Соединение по любому из пп. 1–18 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H, метил или трифторметил.

21. Соединение по любому из пп. 1–20 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором $\mathbf{R_3}$ представляет собой –H или метил.

22. Соединение по любому из пп. 1, 2 или 4–21 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором $\mathbf{R_4}$ представляет собой –H или галоген.

23. Соединение по любому из пп. 1, 2 или 4–22 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором $\mathbf{R_4}$ представляет собой –H.

24. Соединение по любому из пп. 1–23 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором $\mathbf{R_5}$ представляет собой –H, галоген, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил.

25. Соединение по любому из пп. 1–24 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором $\mathbf{R_6}$ представляет собой –H или галоген.

26. Соединение по любому из пп. 1–25 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором $\mathbf{R_7}$ представляет собой –CN, C_1–C_3 алкил или C_1–C_3 галогеналкил.

27. Соединение по любому из пп. 1–26 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором $\mathbf{R_7}$ представляет собой –CN, метил или трифторметил.

28. Соединение по любому из пп. 1–27 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором $\mathbf{R_7}$ представляет собой метил.

29. Соединение по любому из пп. 1 или 4–28 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором $\mathbf{R_8}$ представляет собой –H.

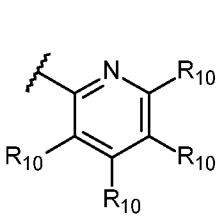
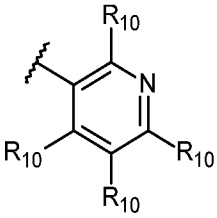
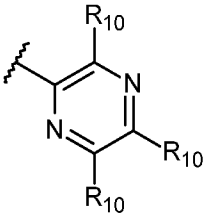
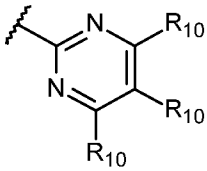
30. Соединение по любому из пп. 1–29 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором каждый $\mathbf{R_{10}}$ независимо представляет собой –H, –CN, галоген, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6

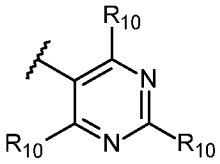
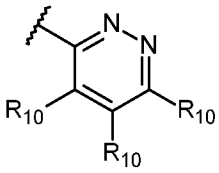
галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}–CO_2R_{11}$, –OH, необязательно замещенный $C_1–C_6$ алкил, необязательно замещенный $C_2–C_6$ алкенил, необязательно замещенный $C_2–C_6$ алкинил, необязательно замещенный $C_3–C_5$ циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, выбранный из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 1,3-бензодиоксол, необязательно замещенный 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин или необязательно замещенный гетероарил, выбранный из пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; причем каждый необязательно замещенный $C_1–C_6$ алкил, $C_2–C_6$ алкенил или $C_2–C_6$ алкинил необязательно замещен –CN, –OH, оксетанилом или $C_1–C_3$ алкокси; каждый из необязательно замещенного $C_3–C_5$ циклоалкила, фенила, 1,3-бензодиоксола, 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксина, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, $C_1–C_3$ алкила, $C_1–C_3$ галогеналкила, $C_1–C_3$ алкокси, $C_1–C_3$ галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN.

31. Соединение по любому из пп. 1–30 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором каждый $\mathbf{R_{10}}$ независимо представляет собой –H, –CN, галоген, $C_1–C_6$ галогеналкил, $C_1–C_6$ алкокси, $C_1–C_6$ галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}–CO_2R_{11}$, –OH, необязательно замещенный $C_1–C_6$ алкил, необязательно замещенный $C_3–C_5$ циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, выбранный из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный гетероарил, выбранный из пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; причем необязательно замещенный $C_1–C_6$ алкил необязательно замещен –CN, –OH или $C_1–C_3$ алкокси; каждый из необязательно замещенного $C_3–C_5$ циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, $C_1–C_3$ алкила, $C_1–C_3$ галогеналкила, $C_1–C_3$ алкокси, $C_1–C_3$ галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN.

32. Соединение по любому из пп. 1–31 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором каждый $\mathbf{R_{10}}$ независимо представляет собой –H, –CN, галоген, $C_1–C_6$ галогеналкил, $C_1–C_6$ алкокси, $C_1–C_6$ галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}–CO_2R_{11}$, необязательно замещенный $C_1–C_6$ алкил, необязательно замещенный $C_3–C_5$ циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, выбранный из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный гетероарил, выбранный из пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; причем необязательно замещенный $C_1–C_6$ алкил необязательно замещен –CN, –OH или $C_1–C_3$ алкокси; каждый из необязательно замещенного $C_3–C_5$ циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, $C_1–C_3$ алкила, $C_1–C_3$ галогеналкила, $C_1–C_3$ алкокси, $C_1–C_3$ галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN.

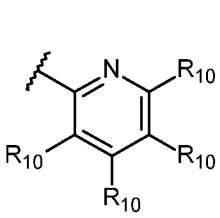
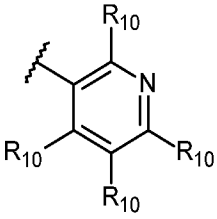
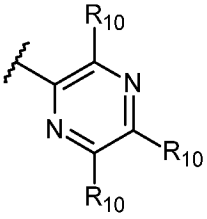
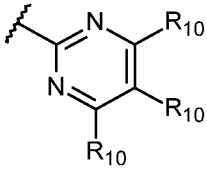
33. Соединение по любому из пп. 1–29 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:

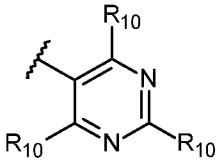
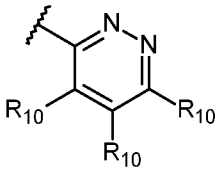

; 
; 
; 
;


; или 
; и

каждый $\mathbf{R_{10}}$ независимо представляет собой –H, –CN, галоген, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 алкокси, $–SO_2R_{11}$, необязательно замещенный C_1–C_6 алкил, необязательно замещенный C_2–C_6 алкинил, необязательно замещенный C_3–C_5 циклоалкил или необязательно замещенный гетероарил, выбранный из пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; причем необязательно замещенный C_1–C_6 алкил или C_2–C_6 алкинил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; и необязательно замещенный C_3–C_5 циклоалкил или гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN.

34. Соединение по любому из пп. 1–29 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:

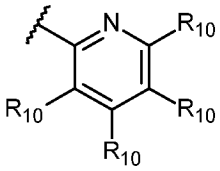
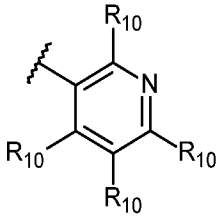
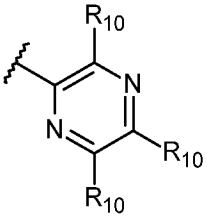
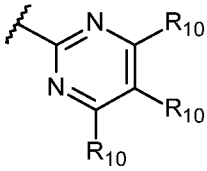

; 
; 
; 
;

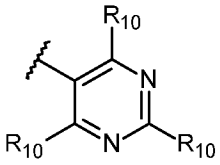
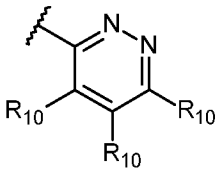

; или 
; и

каждый $\mathbf{R_{10}}$ независимо представляет собой –H, –CN, галоген, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 алкокси, $–SO_2R_{11}$, необязательно замещенный C_1–C_6 алкил, необязательно замещенный C_2–C_6 алкинил или необязательно замещенный C_3–C_5 циклоалкил; причем необязательно замещенный C_1–C_6 алкил или C_2–C_6 алкинил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; и необязательно замещенный C_3–C_5 циклоалкил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из

галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN.

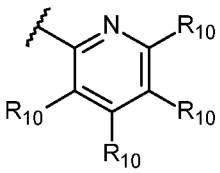
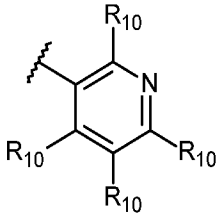
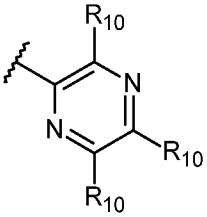
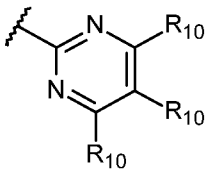
35. Соединение по любому из пп. 1–29 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором **R_2** представляет собой группу формулы:

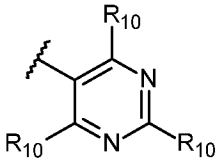
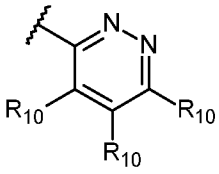

; 
; 
; 
;


; или 
; и

каждый **R_{10}** независимо представляет собой –H, –CN, галоген, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 алкокси, $–SO_2R_{11}$, C_1–C_6 алкил, C_2–C_6 алкинил, необязательно замещенный –OH, C_3 циклоалкил, необязательно замещенный –CN, или гетероарил, выбранный из пиразола, необязательно замещенный одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_1–C_3 алкила.

36. Соединение по любому из пп. 1–29 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором **R_2** представляет собой группу формулы:

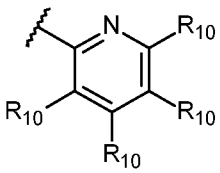
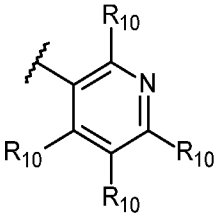
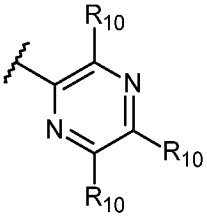
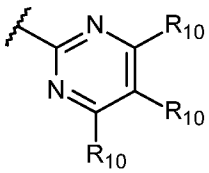

; 
; 
; 
;

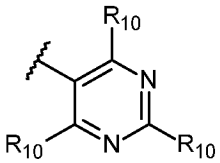
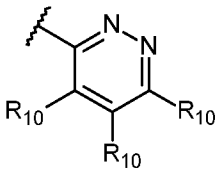

; или 
; и

каждый **R_{10}** независимо представляет собой –H, –CN, галоген, C_1–C_6 галогеналкил, C_1–C_6 алкокси, $–SO_2R_{11}$, C_1–C_6 алкил, C_2–C_6 алкинил, необязательно замещенный –OH, или C_3 циклоалкил, необязательно замещенный –CN.

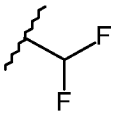
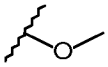
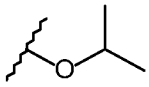
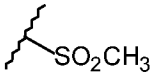
37. Соединение по любому из пп. 1–29 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором

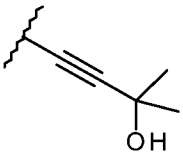
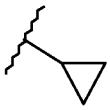
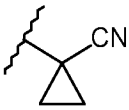
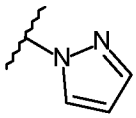
R₂ представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
;


; или 
; и

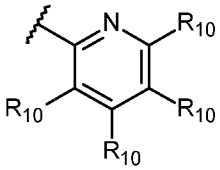
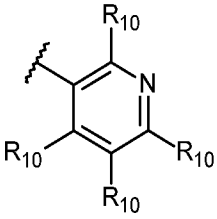
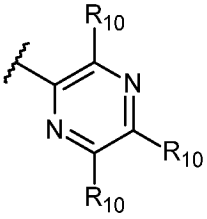
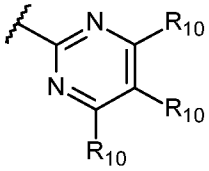
каждый R_{10} независимо представляет собой:

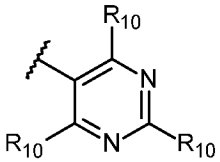
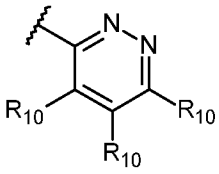
;
;
; 
;
; 
; 
; 
;

; 
; 
; 
; или 
.

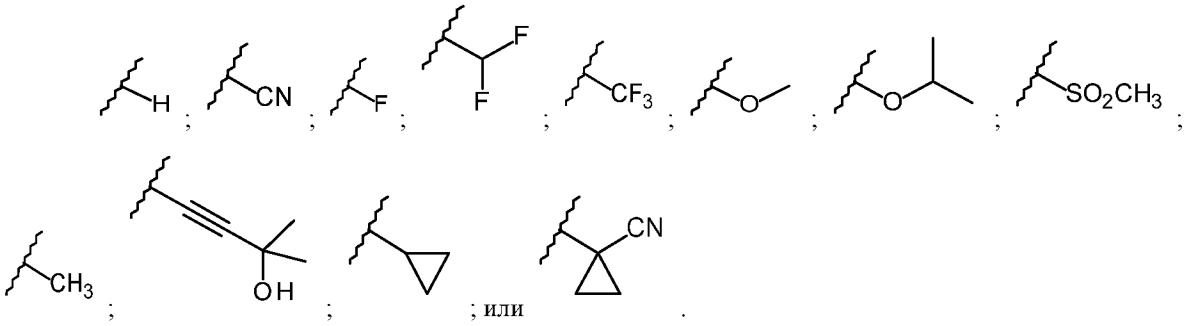
38. Соединение по любому из пп. 1–29 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором

R₂ представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
;

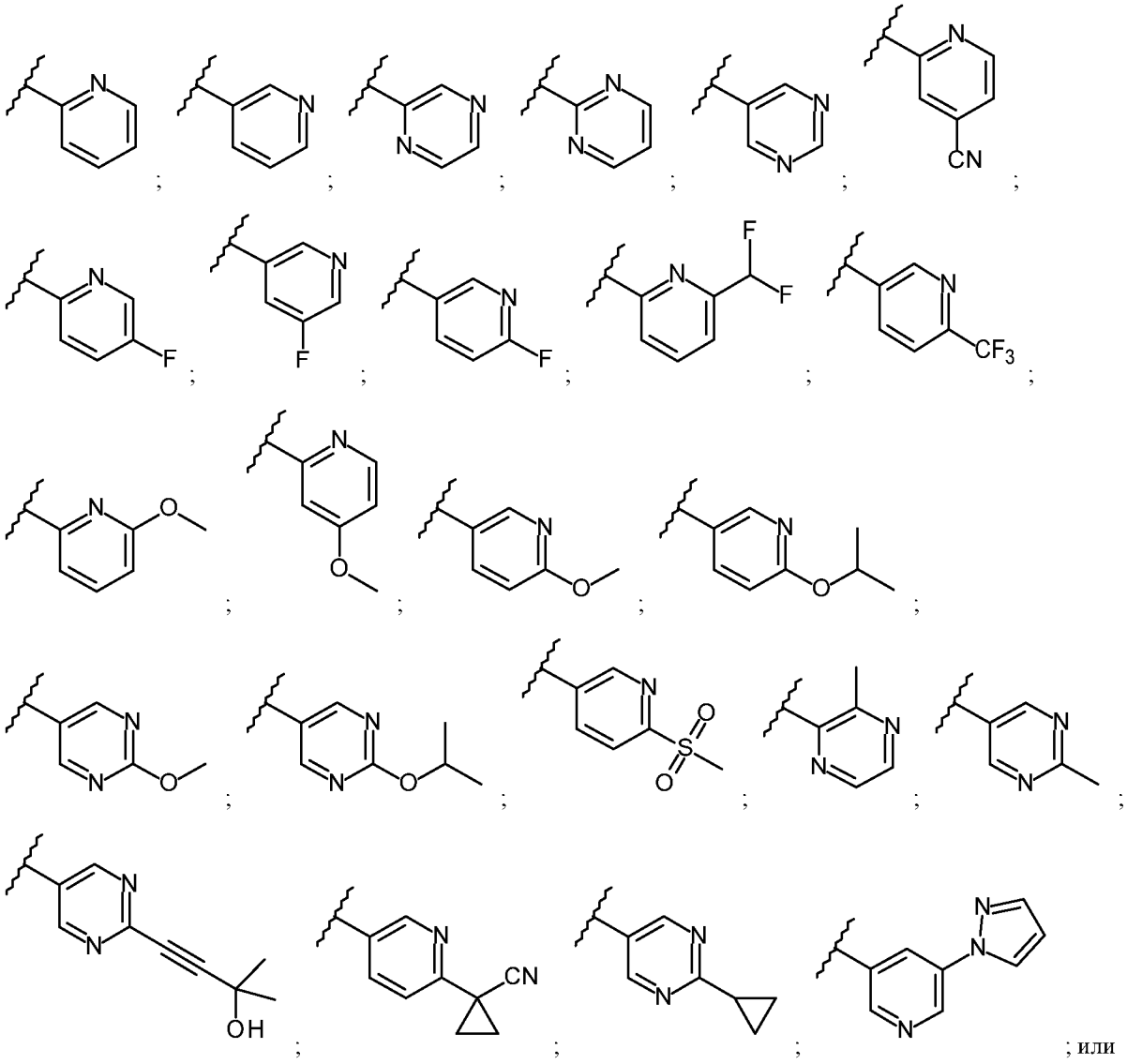

; или 
; и

каждый **R₁₀** независимо представляет собой:

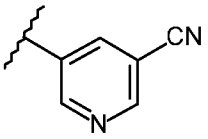


; или .

39. Соединение по любому из пп. 1–29 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:

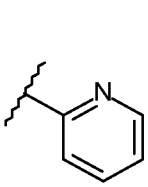
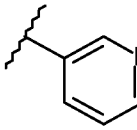
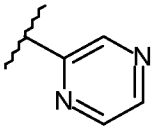
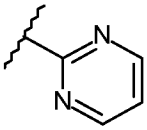
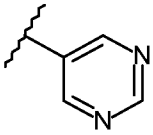
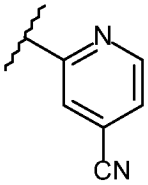
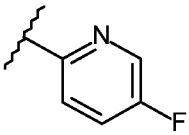
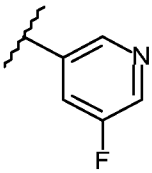
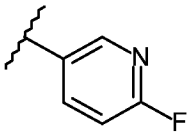
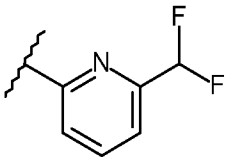
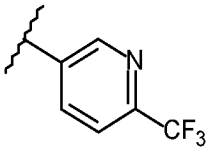
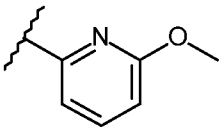
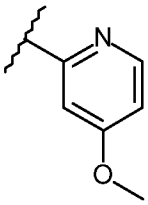
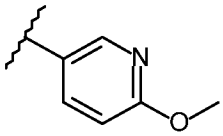
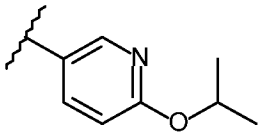
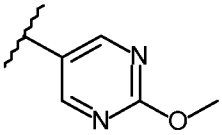
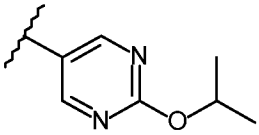
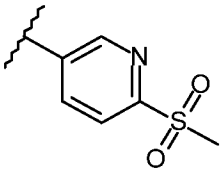
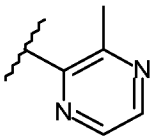
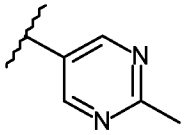
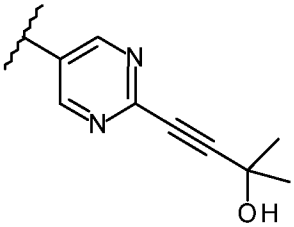
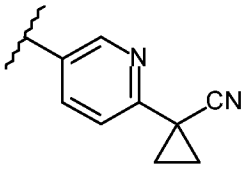
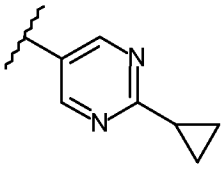


; или



.

40. Соединение по любому из пп. 1–29 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

; или

.

41. Соединение по любому из пп. 1–29 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором $\mathbf{R_2}$ представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен

одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_2–C_6 алкенила, необязательно замещенного C_2–C_6 алкинила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 1,3-бензодиоксола, необязательно замещенного 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксина или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиримидина, пиридазина, пиразина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом каждый необязательно замещенный C_1–C_6 алкил, C_2–C_6 алкенил или C_2–C_6 алкинил необязательно замещен –CN, –OH, оксетанилом или C_1–C_3 алкокси; каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, 1,3-бензодиоксола, 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксина, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN.

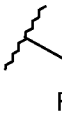
42. Соединение по любому из пп. 1–29 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором $\mathbf{R_2}$ представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из –CN, галогена, C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкокси, C_1–C_6 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–CONR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, $–NR_{11}CO_2R_{11}$, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, необязательно замещенного гетероцикла, выбранного из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH или C_1–C_3 алкокси; каждый из необязательно замещенного C_3–C_5 циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN.

43. Соединение по любому из пп. 1–29 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором $\mathbf{R_2}$ представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_1–C_6 галогеналкила, необязательно замещенного C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 1,3-бензодиоксола или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина, пиримидина, пиридазина, пиразина, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом

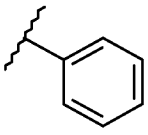
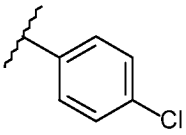
необязательно замещенный C_1–C_6 алкил необязательно замещен –CN, –OH, оксетанилом или C_1–C_3 алкокси; и каждый из необязательно замещенного фенила, 1,3-бензодиоксола или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 алкила, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$, $–NR_{11}R_{11}$, –OH или –CN.

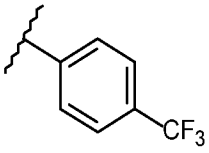
44. Соединение по любому из пп. 1–29 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором $\mathbf{R_2}$ представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_1–C_6 галогеналкила, C_1–C_6 алкила, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 1,3-бензодиоксола или необязательно замещенного гетероарила, выбранного из пиридина или пиримидина; при этом каждый из необязательно замещенного фенила, 1,3-бензодиоксола или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1–C_3 галогеналкила, C_1–C_3 алкокси, C_1–C_3 галогеналкокси, $–SO_2R_{11}$ или –CN.

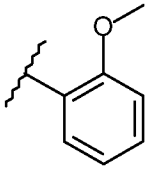
45. Соединение по любому из пп. 1–29 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором $\mathbf{R_2}$ представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из:

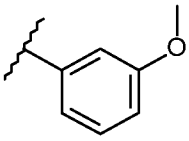


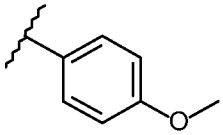
;

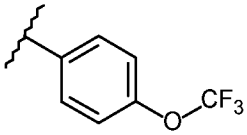
;

;


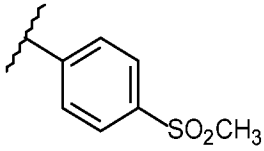
;


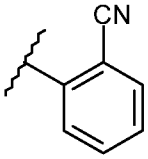
;


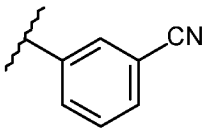
;


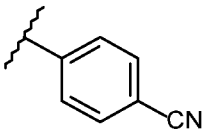
;


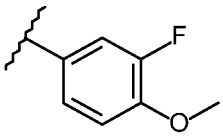
;


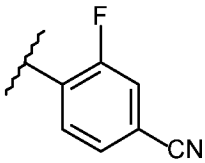
;


;


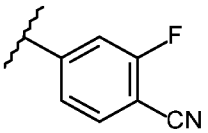
;


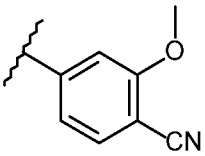
;


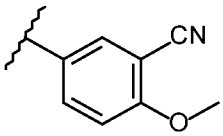
;


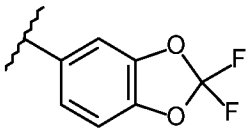
;


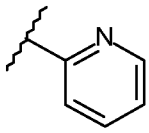
;

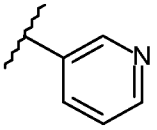


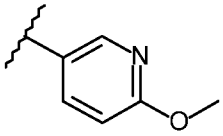
;


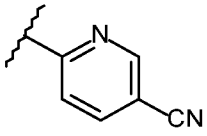
;


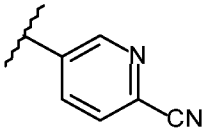
;


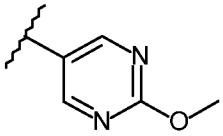
;


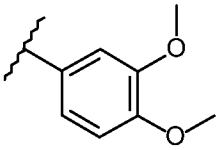
;


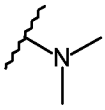
;


;


;


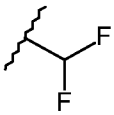
;


;


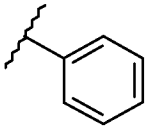
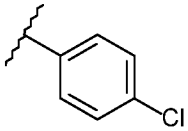
; или


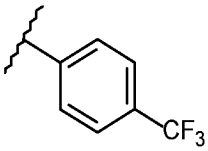
.

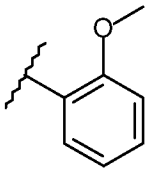
46. Соединение по любому из пп. 1–29 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором $\mathbf{R_2}$ представляет собой необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил, выбранный из пиррола, фурана, тиофена, пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола, тиазола, триазола, оксадиазола и тиадиазола; причем необязательно замещенный 5-членный кольцевой гетероарил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из:

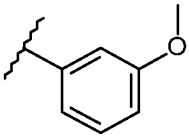


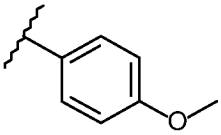
;

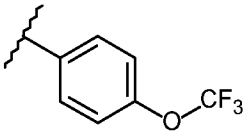
;

;


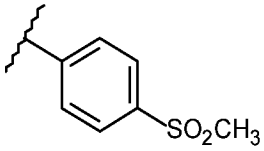
;


;


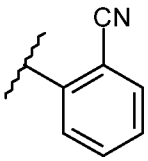
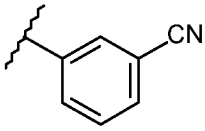
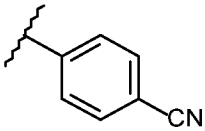
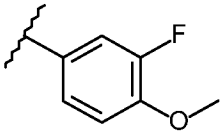
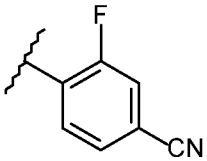
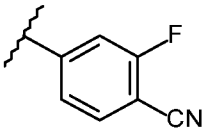
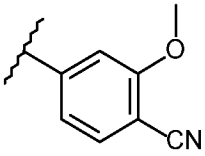
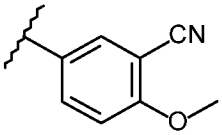
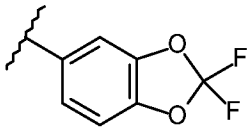
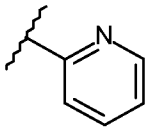
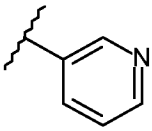
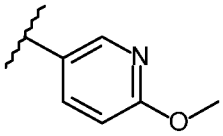
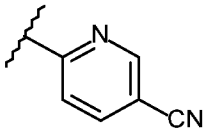
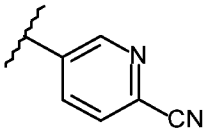
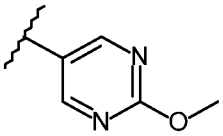
;


;


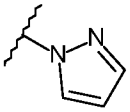
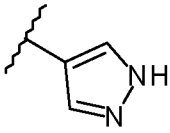
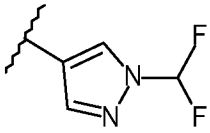
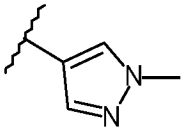
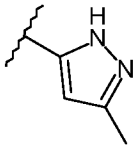
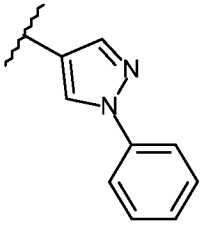
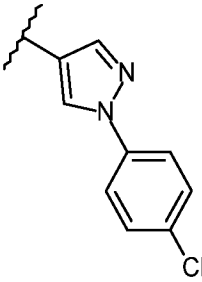
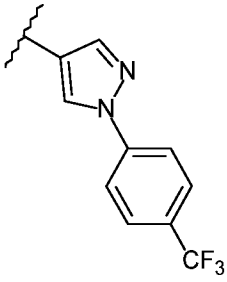
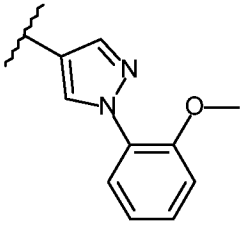
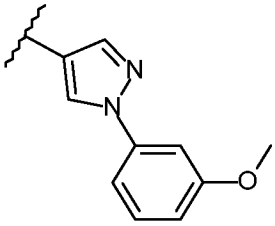
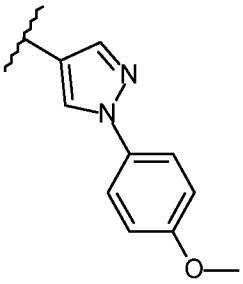
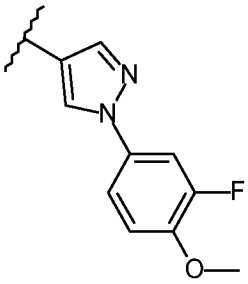
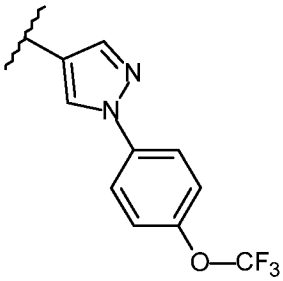
;


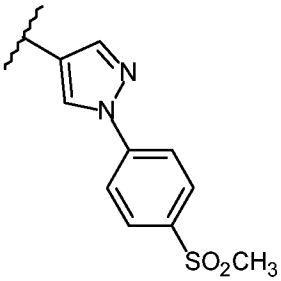
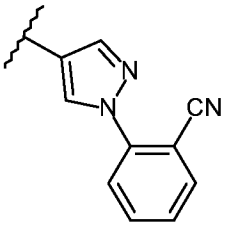
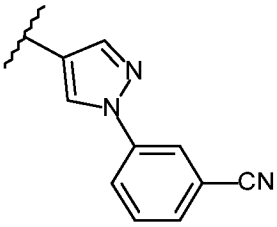
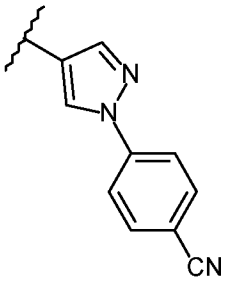
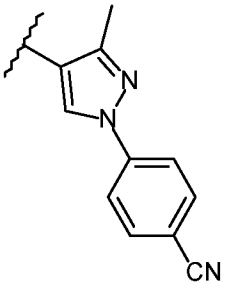
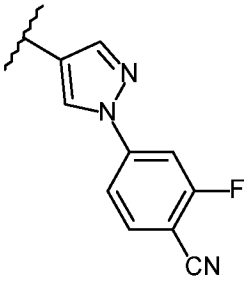
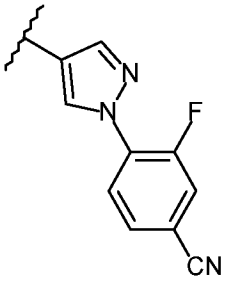
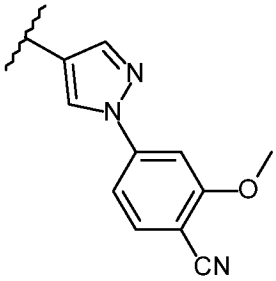
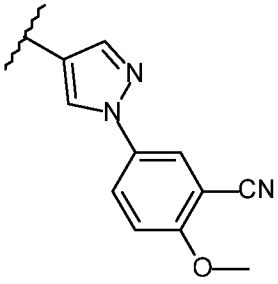
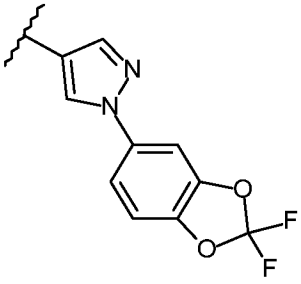
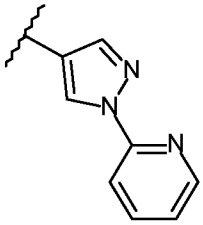
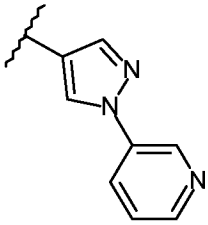
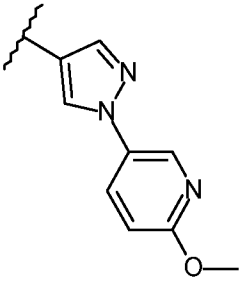
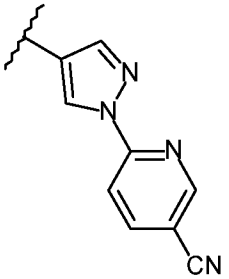
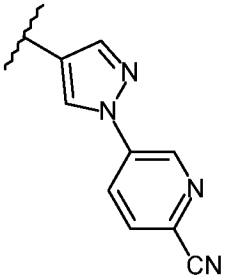
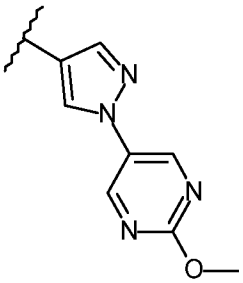
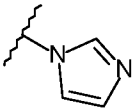
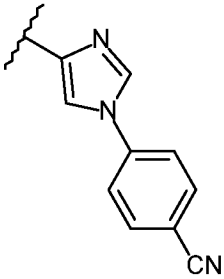
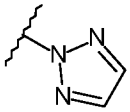
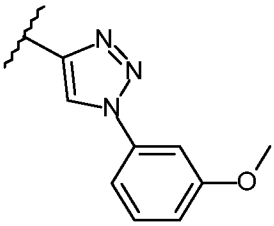
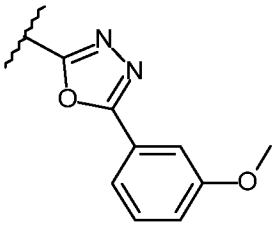
;


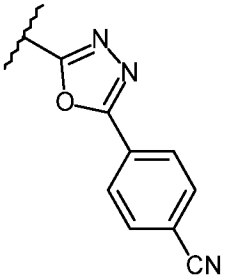
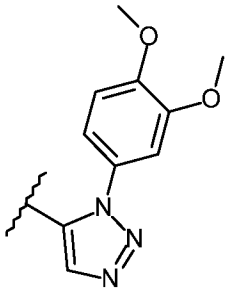
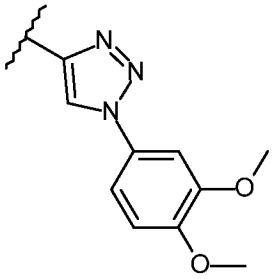
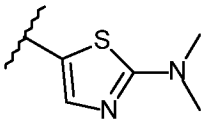
;

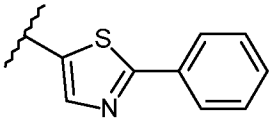
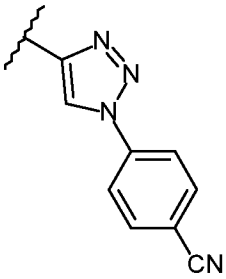














; или

.

47. Соединение по любому из пп. 1–29 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:

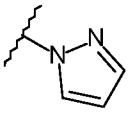
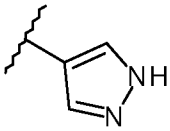
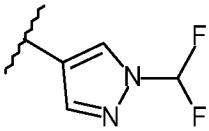
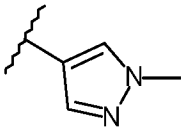
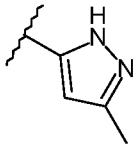














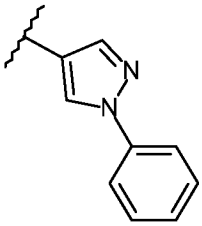
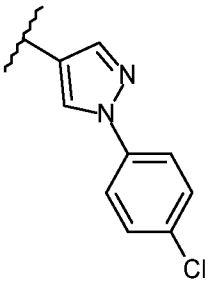
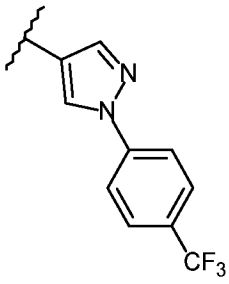
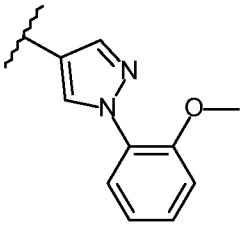

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

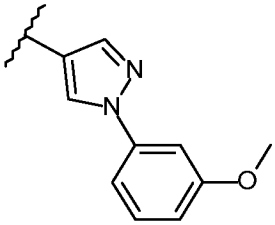
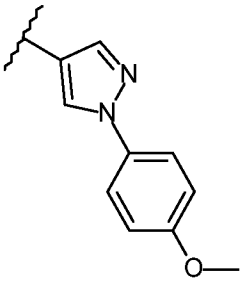
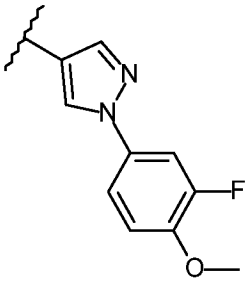
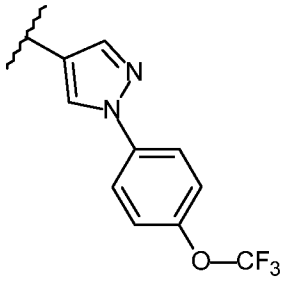

; 
; 
; 
;

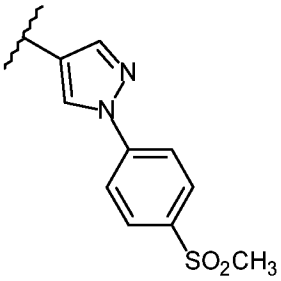
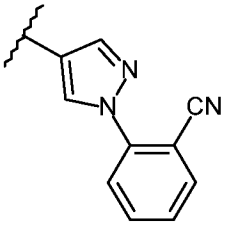
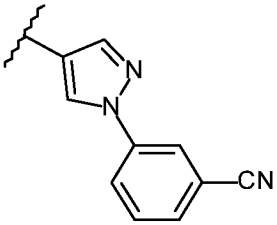
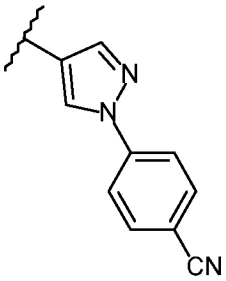
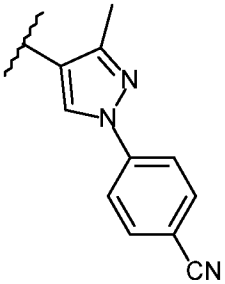
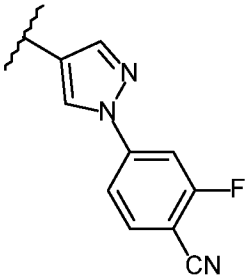
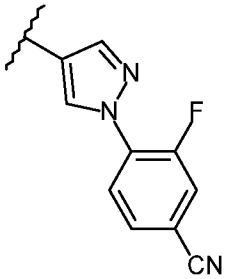
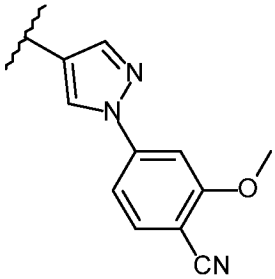
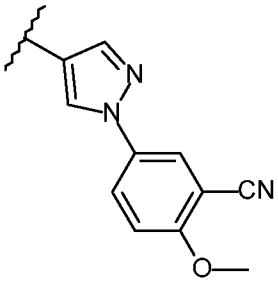
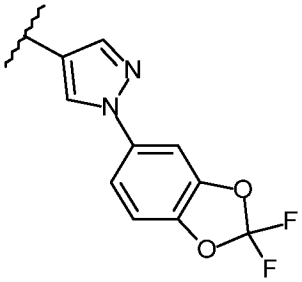
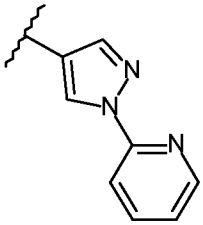
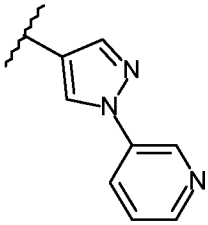
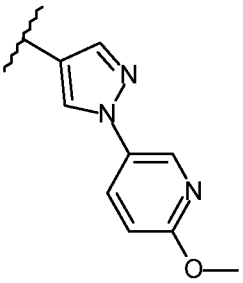
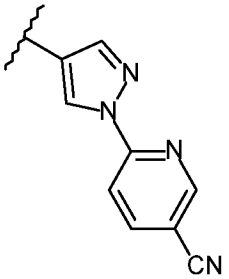
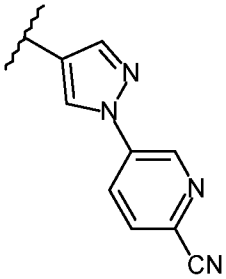
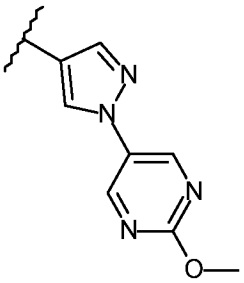
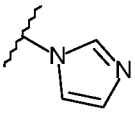
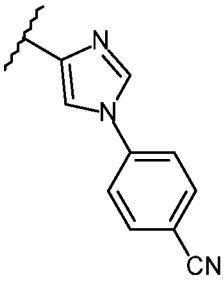
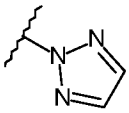
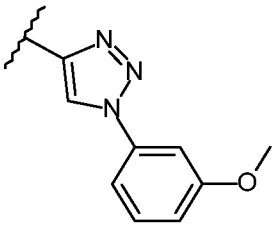
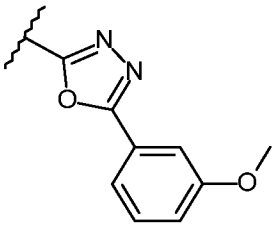

; или 
.

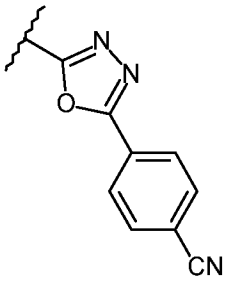
48. Соединение по любому из пп. 1–29 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором $\mathbf{R_2}$ представляет собой группу формулы:


; 
; 
; 
; 
;

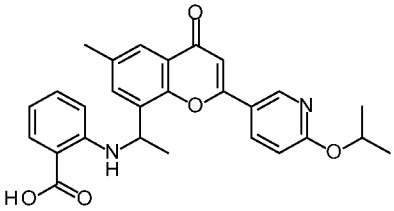
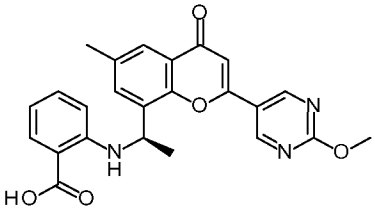
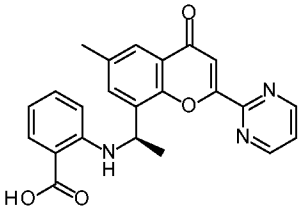

; 
; 
; 
;

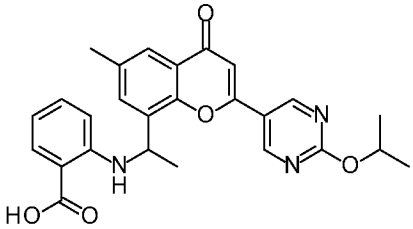
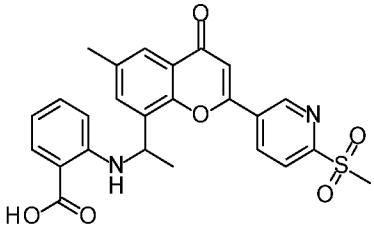

; 
; 
; 
;

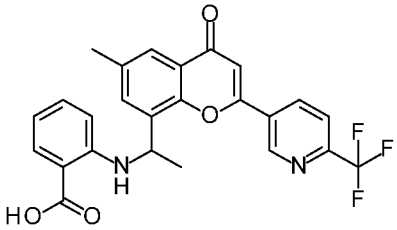
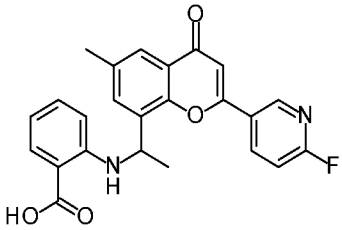
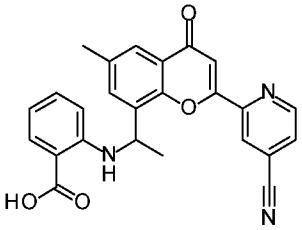

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

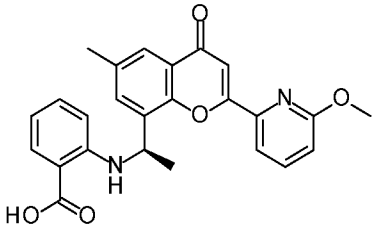
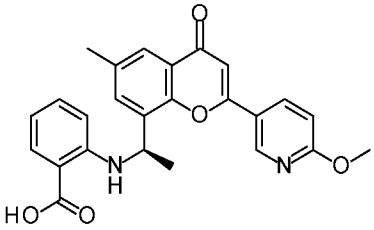
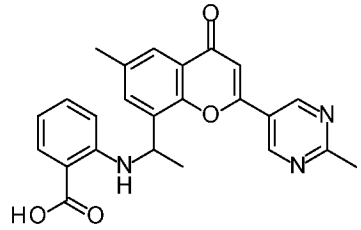
или  .

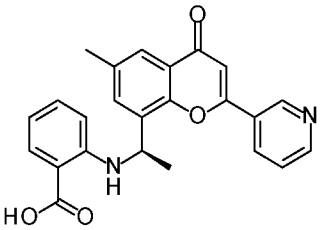
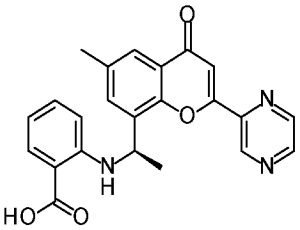
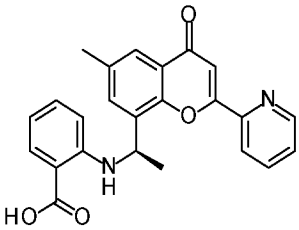
49. Соединение по п. 1, выбранное из:

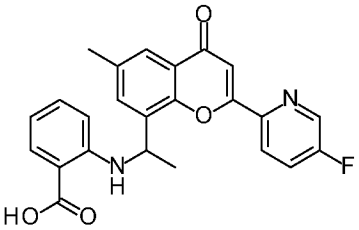
 ;  ;  ;

 ;  ;

 ;  ;  ;

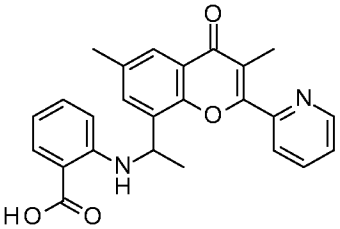
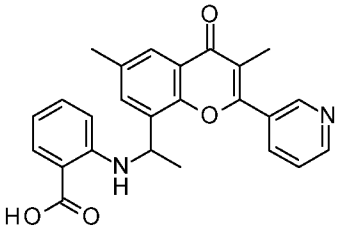
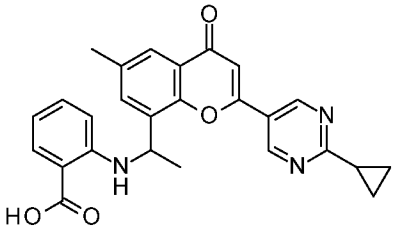
 ;  ;  ;

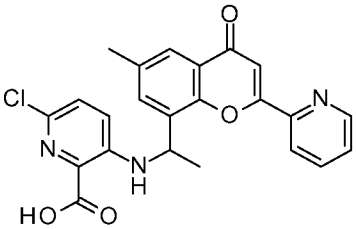
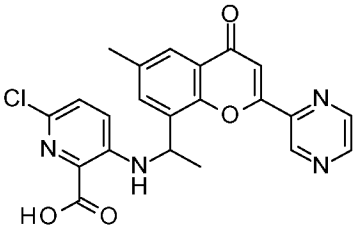
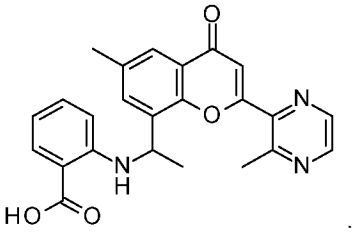

; 
; 
; и

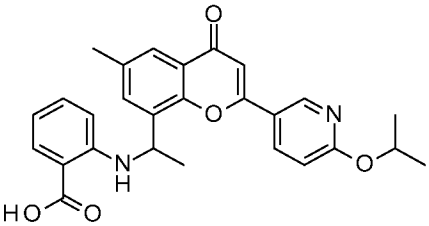
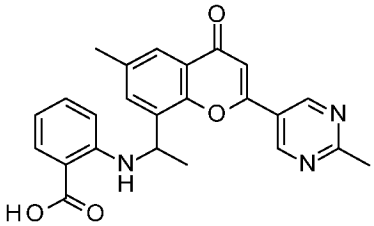

;

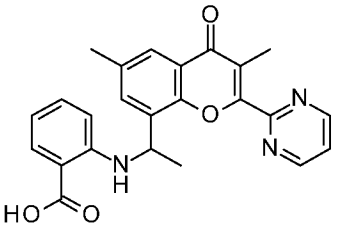
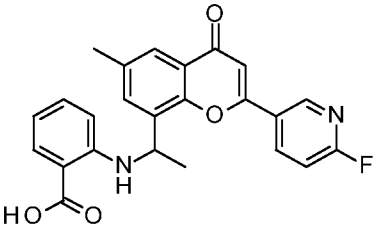
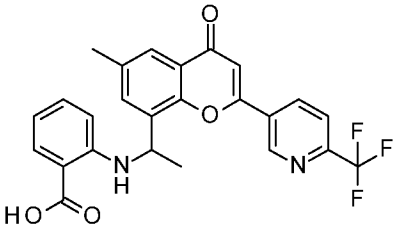
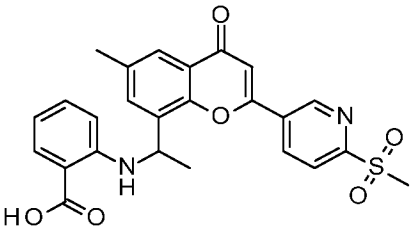
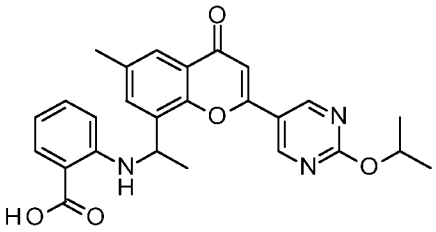
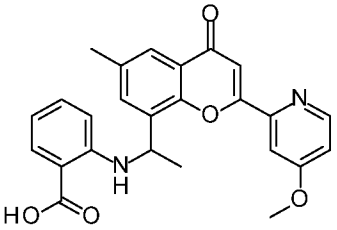
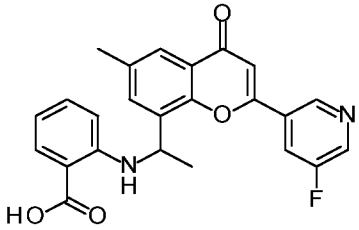
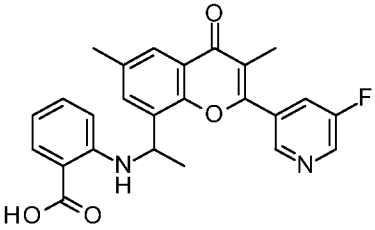
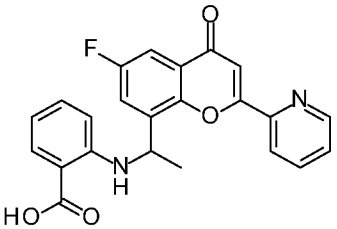
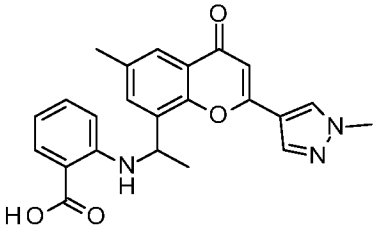
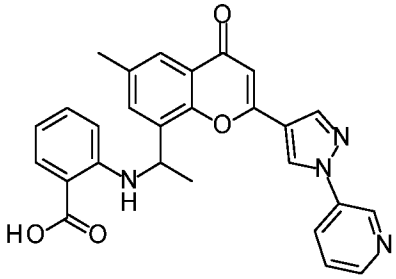
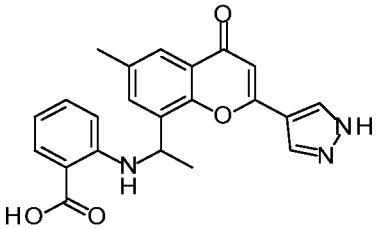
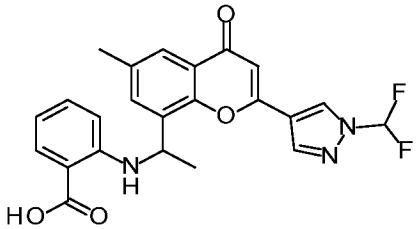
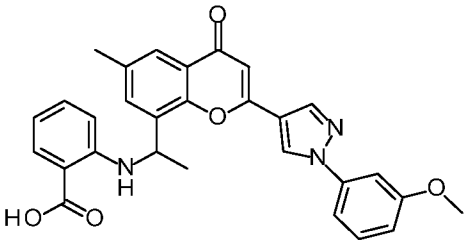
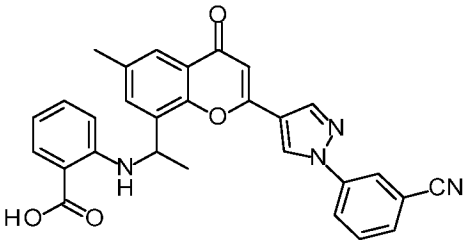
или его фармацевтически приемлемая соль.

50. Соединение по п. 1, выбранное из:


; 
; 
;

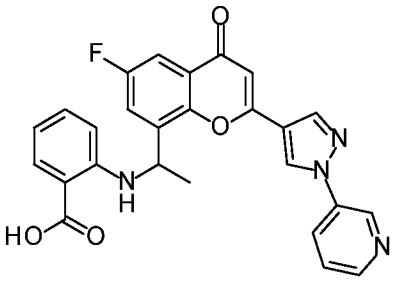
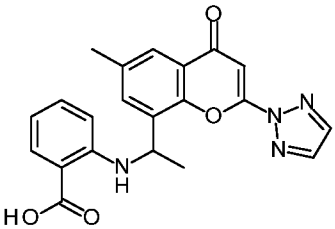
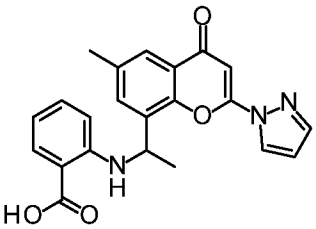

; 
; 
;

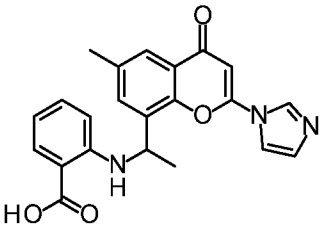

; 
;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

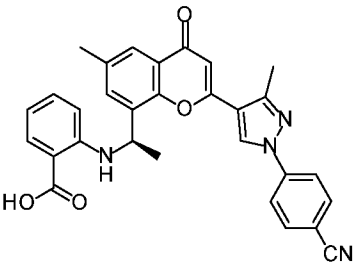
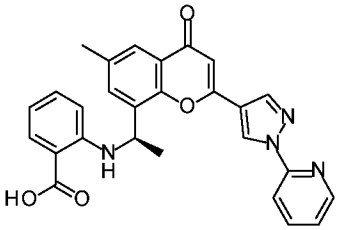
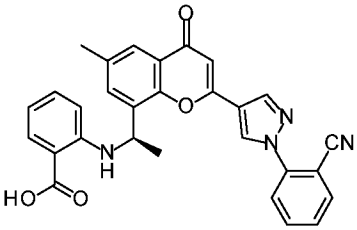
;

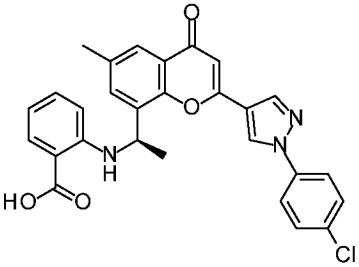
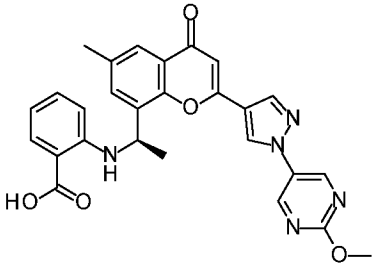
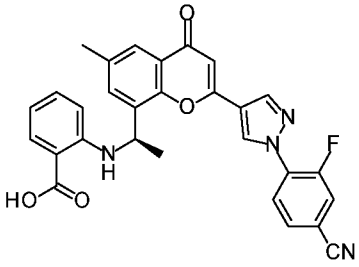

; 
; 
; и

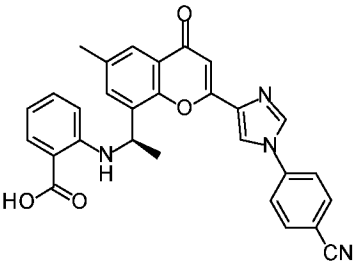
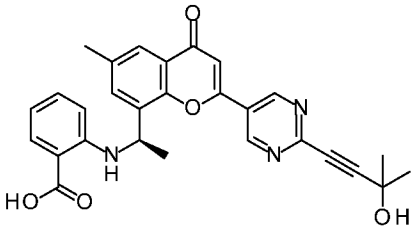

;

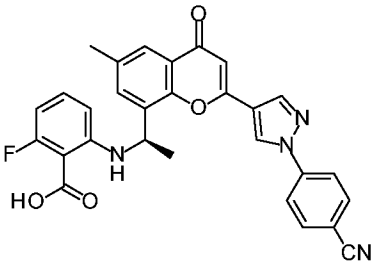
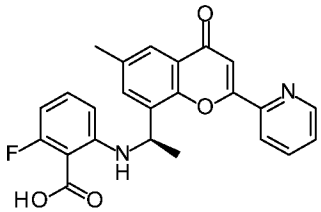
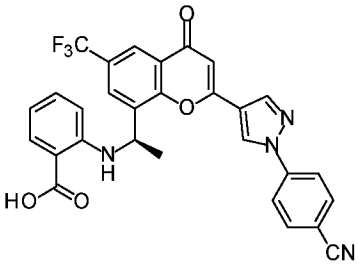
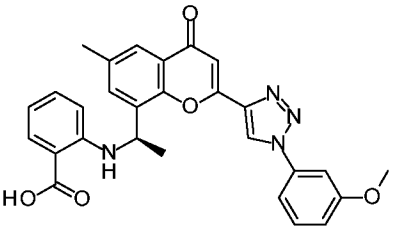
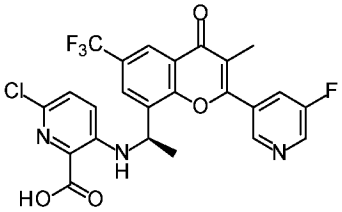
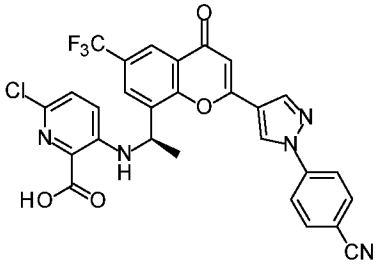
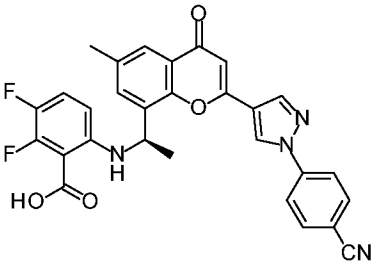
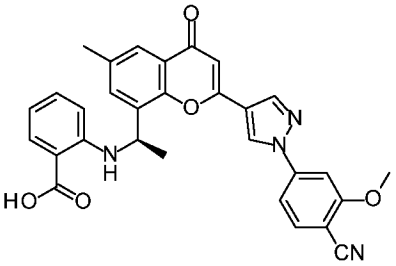
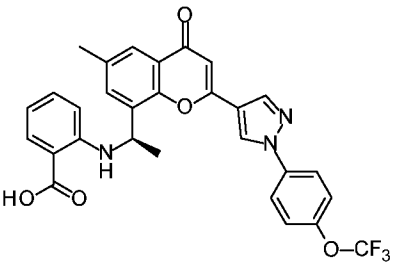
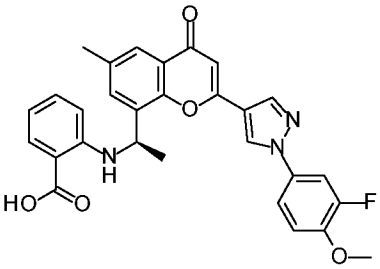
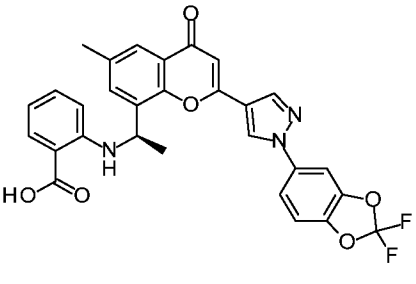
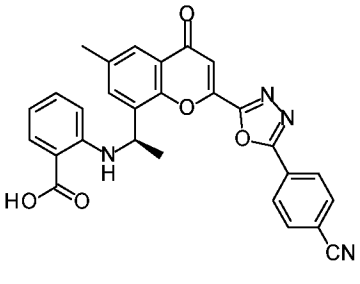
или его фармацевтически приемлемая соль.

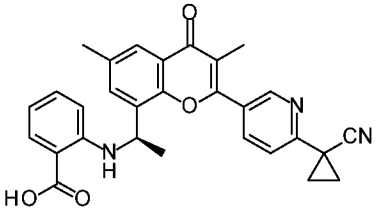
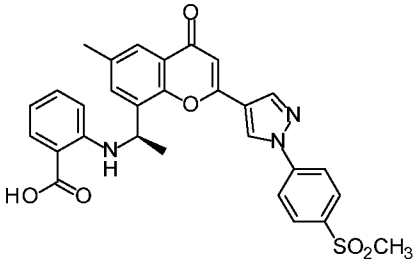
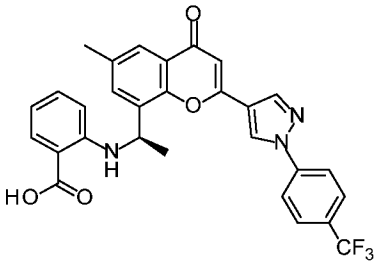
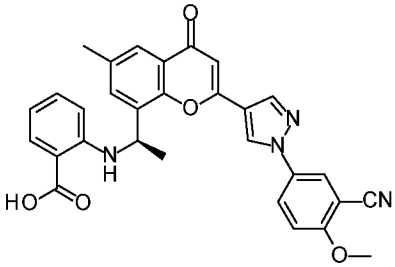
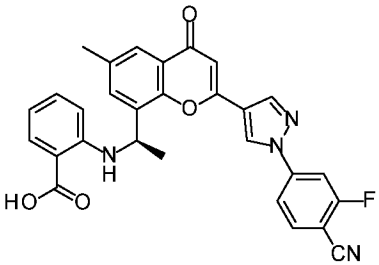
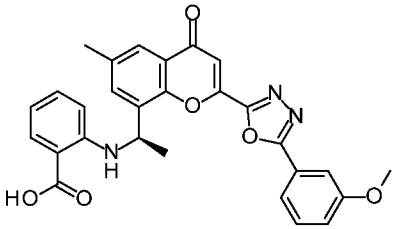
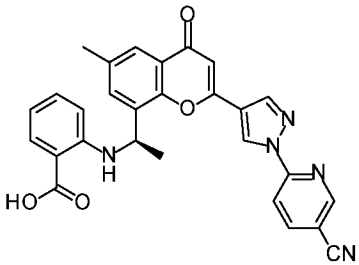
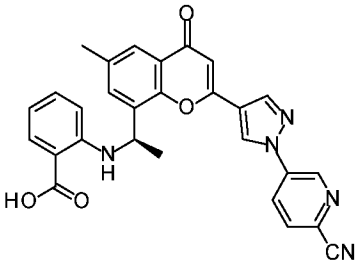
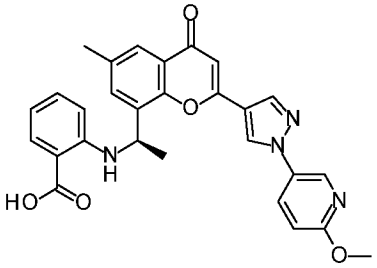
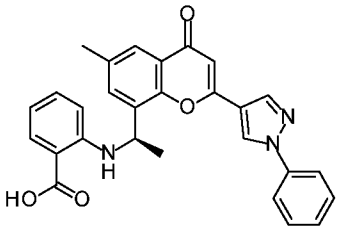
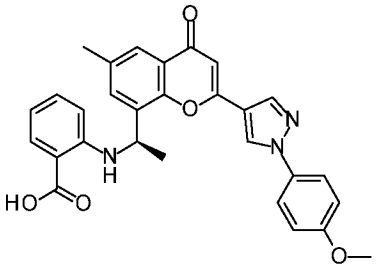
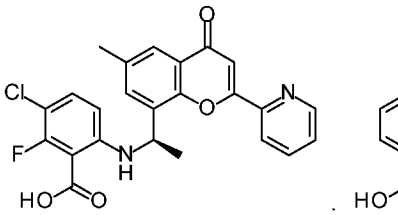
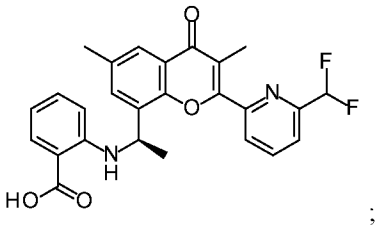
51. Соединение по п. 1, выбранное из:

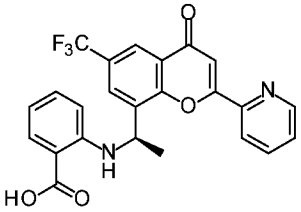
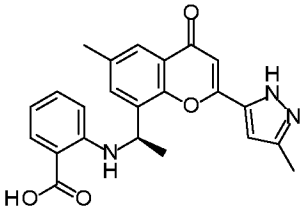
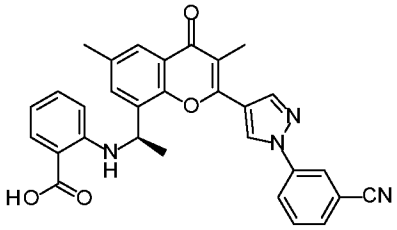
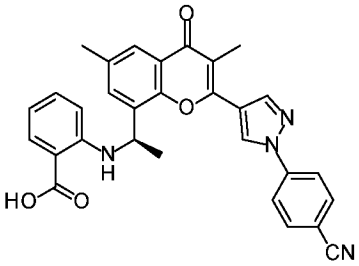
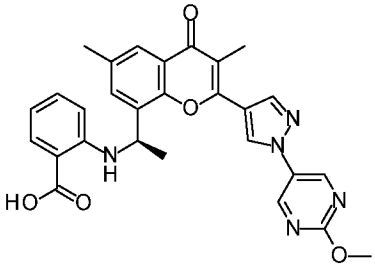
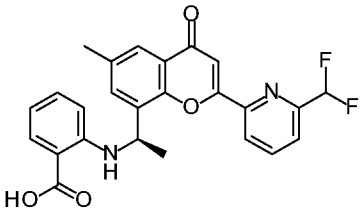
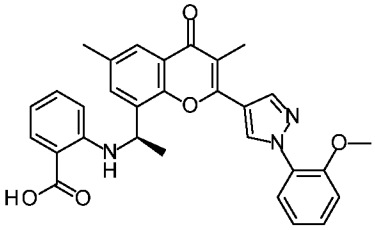
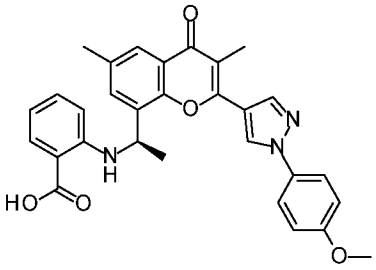
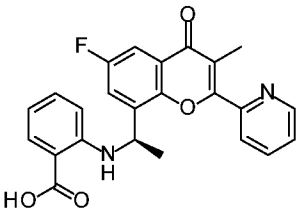
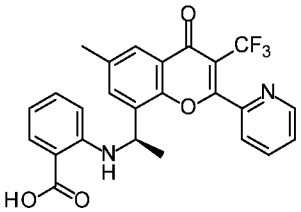
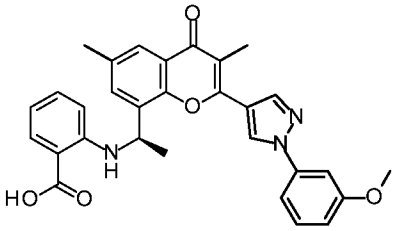
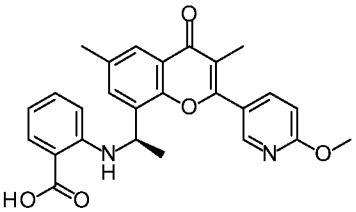
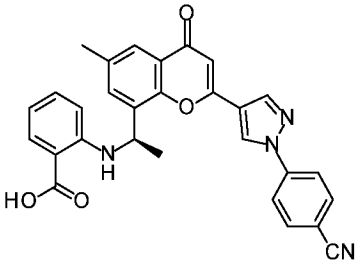
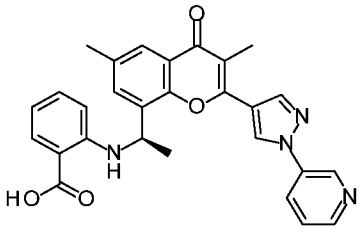
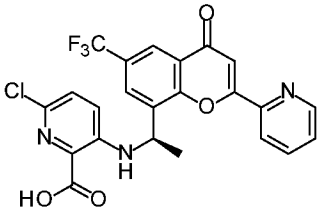
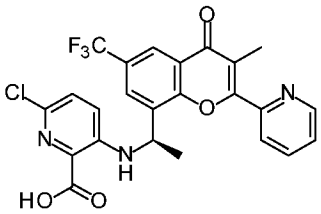
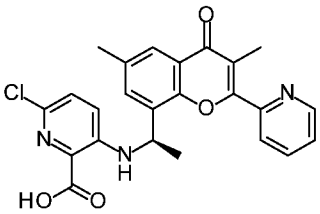

; 
; 
;


; 
; 
;


; 
;

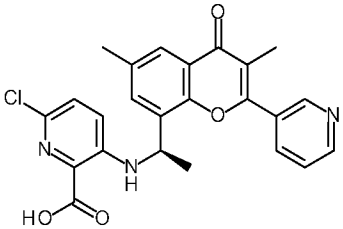
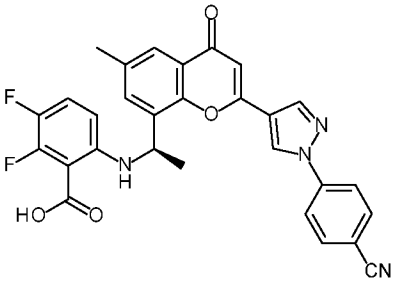
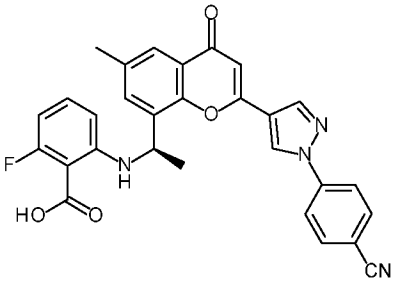

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

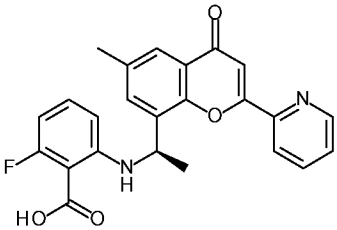

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

; и

;

или его фармацевтически приемлемая соль.

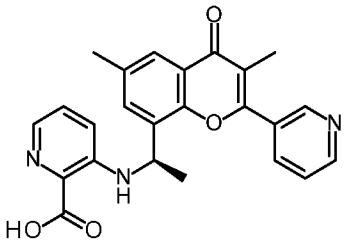
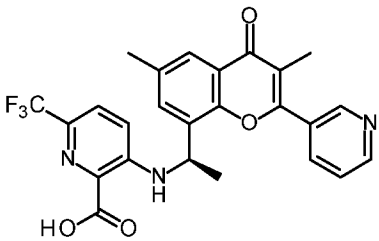
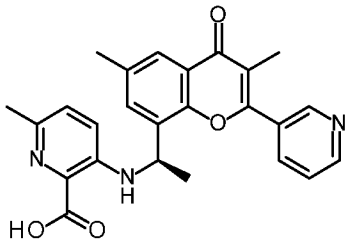
52. Соединение по п. 1, выбранное из:

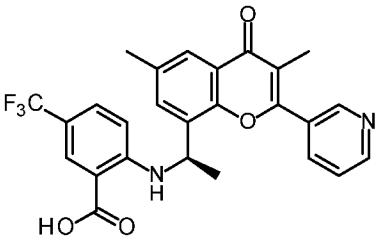
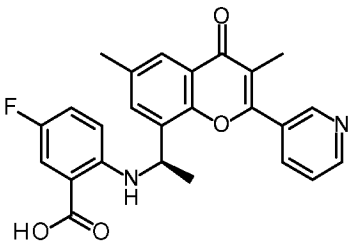
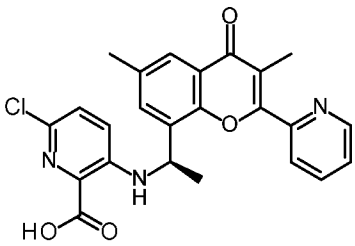

;

;

;

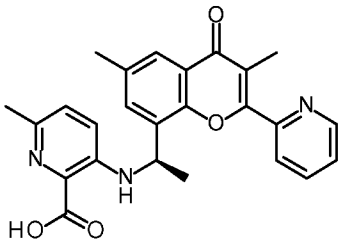
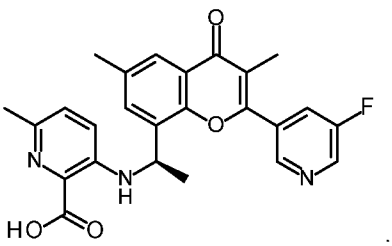
и 
;

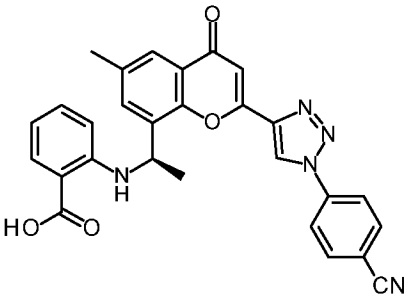
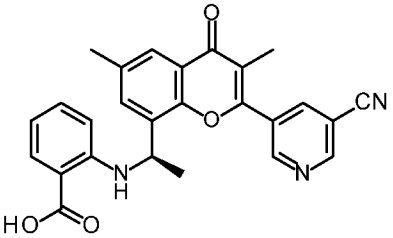
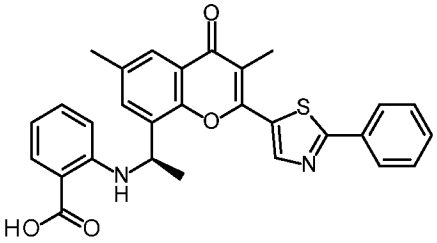
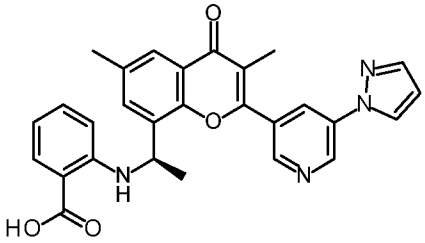
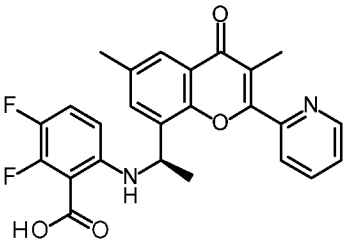
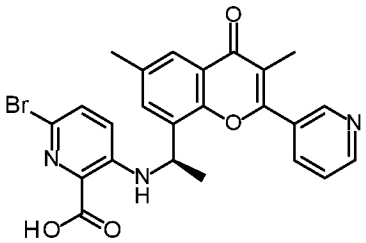
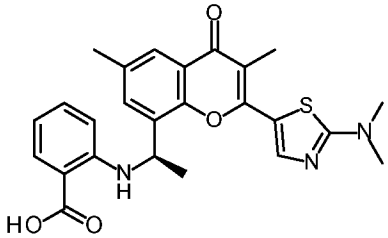
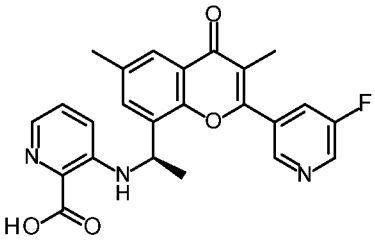
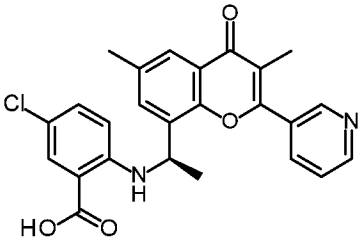
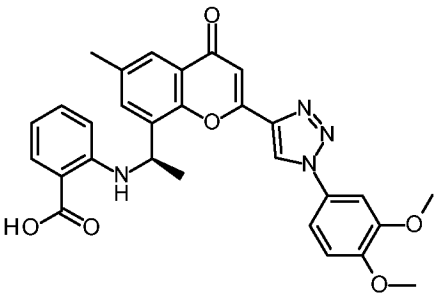
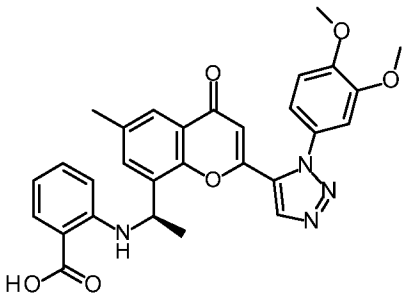
или его фармацевтически приемлемая соль.

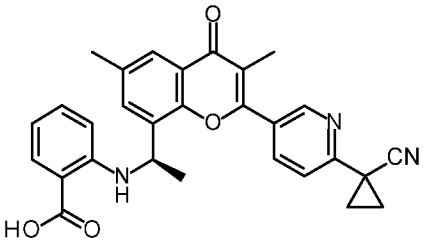
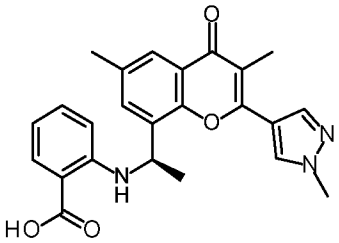
53. Соединение по п. 1, выбранное из:

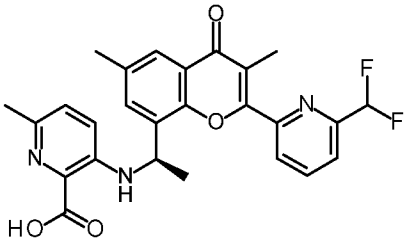
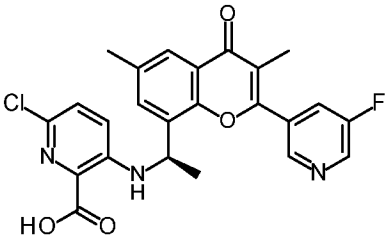

;

;

;

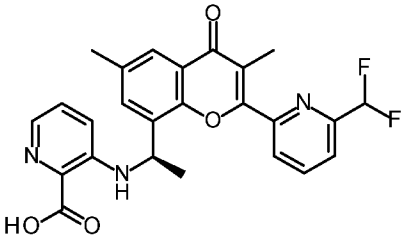
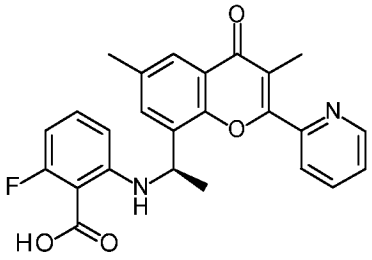

;

;

;

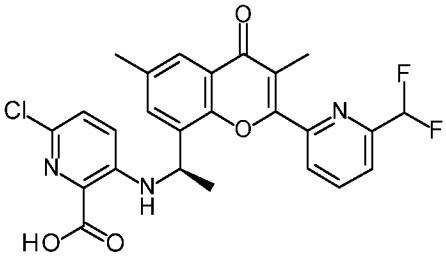

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;


; 
;


; 
;


; 
; и


;

или его фармацевтически приемлемая соль.

54. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1–53 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

55. Способ лечения заболевания или расстройства, связанного с модулированием фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–53, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 54.

56. Способ по п. 55, в котором PI3K представляет собой PI3Kα.

57. Способ по п. 55 или п. 56, в котором PI3K, связанная с заболеванием или расстройством, имеет мутацию H1047R.

58. Способ по любому из пп. 55–57, в котором заболевание или расстройство представляет собой рак.

59. Способ по п. 58, в котором рак представляет собой рак эндометрия, рак желудка, лейкоз, лимфому, саркому, колоректальный рак, рак легкого, рак яичника, рак кожи, рак головы и шеи, рак молочной железы, рак головного мозга или рак предстательной железы.

60. Способ по п. 58, в котором рак представляет собой рак молочной железы.

61. Способ по п. 58, в котором рак представляет собой положительный по гормональному рецептору (HR+), отрицательный по рецептору 2 эпидермального фактора роста (HER2-) распространенный или метастатический рак молочной железы.

62. Способ по любому из пп. 55–57, в котором заболевание или расстройство представляет собой синдром CLOVES (врожденное липоматозное разрастание, сосудистые мальформации, эпидермальные невусы, сколиоз / скелетный и спинальный синдром) или синдром избыточного роста, связанный с PIK3CA (PROS).

63. Способ ингибирования фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–53, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 54.

64. Способ лечения рака или расстройства, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–53, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 54.

65. Способ по п. 64, в котором рак представляет собой рак эндометрия, рак желудка, лейкоз, лимфому, саркому, колоректальный рак, рак легкого, рак яичника, рак кожи, рак головы и шеи, рак молочной железы, рак головного мозга или рак предстательной железы.

66. Способ по п. 64, в котором рак представляет собой рак молочной железы.

67. Способ по п. 64, в котором рак представляет собой положительный по гормональному рецептору (HR+), отрицательный по рецептору 2 эпидермального фактора роста (HER2-) распространенный или метастатический рак молочной железы.

68. Способ по п. 64, в котором расстройство представляет собой синдром CLOVES (врожденное липоматозное разрастание, сосудистые мальформации, эпидермальные невусы, сколиоз / скелетный и спинальный синдром) или синдром избыточного роста, связанный с PIK3CA (PROS).

69. Соединение по любому из пп. 1–53, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция по п. 54 для применения в терапии.

70. Соединение по любому из пп. 1–53, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция по п. 54 для применения в лечении заболевания или расстройства, связанного с модулированием PI3K.

71. Соединение или композиция для применения по п. 70, причем заболевание, связанное с модулированием PI3K, представляет собой рак.

72. Соединение или композиция для применения по п. 71, причем рак представляет собой рак эндометрия, рак желудка, лейкоз, лимфому, саркому, колоректальный рак, рак легкого, рак яичника, рак кожи, рак головы и шеи, рак молочной железы, рак головного мозга или рак предстательной железы.

73. Соединение или композиция для применения по п. 71, причем рак представляет собой рак молочной железы.

74. Соединение или композиция для применения по п. 71, причем рак представляет собой положительный по гормональному рецептору (HR+), отрицательный по рецептору 2 эпидермального фактора роста (HER2-) распространенный или метастатический рак молочной железы.

75. Соединение или композиция для применения по п. 70, причем расстройство представляет собой синдром CLOVES (врожденное липоматозное разрастание, сосудистые мальформации, эпидермальные невусы, сколиоз / скелетный и спинальный синдром) или синдромы избыточного роста, связанные с PIK3CA (PROS).

76. Применение соединения по любому из пп. 1–53 или фармацевтической композиции по п. 54 для получения лекарственного средства для лечения заболевания, связанного с модулированием PI3K.

77. Применение по п. 76, причем заболевание, связанное с модулированием PI3K, представляет собой рак.

78. Применение по п. 77, причем рак представляет собой рак эндометрия, рак желудка, лейкоз, лимфому, саркому, колоректальный рак, рак легкого, рак яичника, рак кожи, рак головы и шеи, рак молочной железы, рак головного мозга или рак предстательной железы.

79. Применение по п. 77, причем рак представляет собой рак молочной железы.

80. Применение по п. 77, причем рак представляет собой положительный по гормональному рецептору (HR+), отрицательный по рецептору 2 эпидермального фактора роста (HER2-) распространенный или метастатический рак молочной железы.

81. Применение по п. 76, причем заболевание представляет собой синдром CLOVES (врожденное липоматозное разрастание, сосудистые мальформации, эпидермальные невусы, сколиоз / скелетный и спинальный синдром) или синдромы избыточного роста, связанные с PIK3CA (PROS).