

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 047957

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2024.10.03

(21) Номер заявки

202392796

(22) Дата подачи заявки

2022.05.02

(51) Int. Cl. *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 311/30 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 405/10 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 407/04 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61K 31/4433 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)

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

(31) 63/183,355; 63/227,526; 63/250,530;
63/253,232(32) 2021.05.03; 2021.07.30; 2021.09.30;
2021.10.07

(33) US

(43) 2023.12.22

(86) PCT/US2022/027304

(87) WO 2022/235574 2022.11.10

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ПЕТРА ФАРМА КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:

Андерсон Эрин Дэниель, Аронв
Шон Дуглас, Бойлс Николас А., Чэнь
Сяохун, Давади Сурендра, Хикей
Юджин Р., Ирвин Томас Комбе,
Кесики Эдвард А., Найт Дженнифер
Линн, Колаковски Габриэль 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:

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

(56) WO-A1-2004016607

WO-A1-2017156520

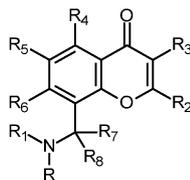
EP-A2-0341104

BARLAAM BERNARD ET AL.:

"Discovery of (R)-8-(1-(3,5-Difluorophenylamino)ethyl)-
N,N-dimethyl-2-morpholino-4-oxo-4H-chromene-6-
carboxamide (AZD8186): A Potent and Selective Inhibitor
of PI3K α and PI3K β ; for the Treatment of
PTEN-Deficient Cancers", JOURNAL OF MEDICINAL
CHEMISTRY, vol. 58, no. 2, 22 January 2015 (2015-01-22),
pages 943-962, XP055813284, US, ISSN: 0022-2623,
DOI: 10.1021/jm501629p, Retrieved from the Internet:
URL:https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jm501629p>, the
whole document

US-A1-2011098271

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I) в качестве аллостерических хроменоновых ингибиторов фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), используемых для лечения заболеваний, связанных с модулированием PI3K, формуле (I)



(I)

B1

047957

047957 B1

или ее фармацевтически приемлемым солям, где R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ и R₈ являются такими, как определено в настоящем документе. Изобретение также относится к фармацевтической композиции и применениям соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей.

047957 B1

047957 B1

Область техники

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

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).

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, в целом, могут быть разделены на три основные группы по использованию ими субстрата: тирозинкиназы, которые преимущественно фосфорилируют субстраты на остатках тирозина (например, erb2, рецептор PDGF, рецептор EGF, рецептор VEGF, src, abl), серин/треонинкиназы, которые преимущественно фосфорилируют субстраты на остатках серина и/или треонина (например, mTORC1, mTORC2, ATM, ATR, DNA-ПК, Akt), и киназы двойной специфичности, которые фосфорилируют субстраты на остатках тирозина, серина и/или треонина.

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. 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, нарушения, связанные с диабетическими осложнениями, и воспалительные осложнения сердечно-сосудистой системы, такие как острый коронарный синдром. PI3K являются членами уникального и консервативного семейства внутриклеточных липидкиназ, которые фосфорилируют группу 3'-ОН на фосфатидилинозитах или фосфоинозитах. 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 (p110 α , p110 β , p110 δ и p110 γ), 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)P2.

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.

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, фиброламмеллярная 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, феохромоцитомы, 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).

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 PI3K α , или мутации, которые приводят к активации PI3K α , 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 PI3K α , 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 PI3K α направленное воздействие на данный путь может обеспечивать ценные терапевтические возможности. В то время как другие изоформы PI3K, такие как PI3K δ или PI3K γ , экспрессируются, главным образом, в гематопозитических клетках, PI3K α вместе с PI3K β экспрессируется конститутивно.

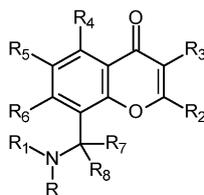
Мутированный PI3K α был соотнесен с метастазами в головном мозге при HR+/HER2- метастатическом раке молочной железы. Разработка ингибиторов проникновения в головной мозг PI3K α может обеспечить улучшенное терапевтическое преимущество по сравнению с существующими ингибиторами PI3K α . (Fitzgerald et al., Association between PIK3CA mutation status and development of brain metastases in HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 30:v110, 2019 (suppl 5)). Вследствие центральной роли PI3K α 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 антиапоптозными 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). В случае рака с мутированной PI3K α одним из способов преодоления проблемы компенсационной выработки инсулина и/или глюкозы при системном ингибировании PI3K α может стать разработка ингибиторов с улучшенной селективностью в отношении мутантной PI3K α по сравнению с PI3K α дикого типа. Это обеспечит расширение окна для введения доз лекарственного средства для селективного ингибирования патологической передачи сигналов мутантной PI3K α в раковых клетках, не оказывая влияния на PI3K α 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.* 2016 Oct; 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).

Современные ингибиторы PI3K α обладают почти одинаковой эффективностью в отношении PI3K α дикого типа и ее мутантов. Селективные ингибиторы мутантов труднодостижимы из-за отдаленного расположения мутаций PI3K α от активного участка. Таким образом, ингибиторы, направленное воздействие на второй, периферический связывающий карман вблизи известной мутации (например, H1047R), могут обеспечивать путь селективного ингибирования PI3K α . Следовательно, направленное воздействие на мутированный периферический связывающий карман PI3K α обеспечивает ценную терапевтическую мишень для разработки лекарственного средства.

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

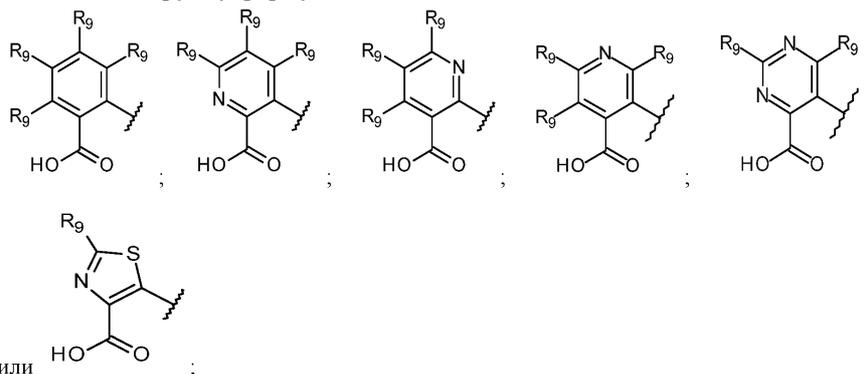
В одном аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы:



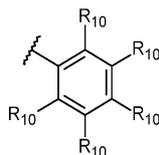
или ее фармацевтически приемлемым солям, где

R представляет собой -H;

R₁ представляет собой группу формулы:



R₂ представляет собой группу формулы:



R₃ представляет собой -H, галоген, -CN, -N(H)(CH₂CH₂CO₂H), -C(O)C₁-C₃-алкил, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкил, оксетан, изоксазол или пиридин;

каждый из R₄, R₅ и R₆ независимо представляет собой -H, галоген, C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-галогеналкил;

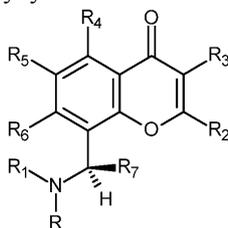
R₇ представляет собой C₁-C₆-алкил;

R₈ представляет собой -H;

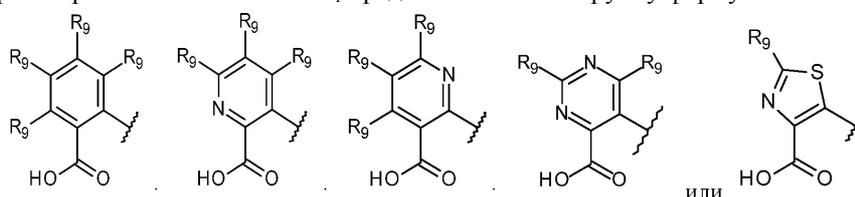
каждый R₉ независимо представляет собой -H, галоген, -CN, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкил, C₁-C₆-алкокси или C₃-C₅-циклоалкил;

каждый R₁₀ независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C₁-C₆-галогеналкил, C₁-C₆-алкокси, -SO₂R₁₁, -C(O)OC₁-C₃-алкил, -CONR₁₁R₁₁, C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный -CN или -CONR₁₁R₁₁, C₃ циклоалкил, необязательно замещенный C₁-C₃-алкилом или -CN, гетероцикл, выбранный из пирролидина, фенил, необязательно замещенный -CN, или пиразол, или оксазол, необязательно замещенный C₁-C₃-алкилом или -CN; и каждый R₁₁ независимо представляет собой -H или C₁-C₃-алкил.

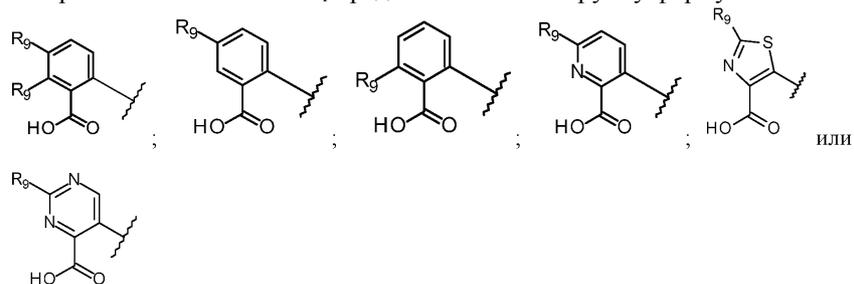
В некоторых вариантах выполнения соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль, имеют формулу:



В некоторых вариантах выполнения R₁ представляет собой группу формулы:



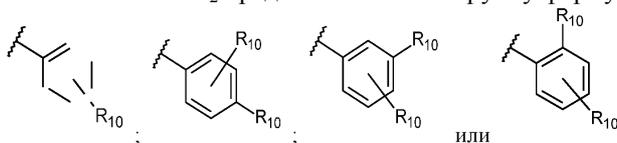
В некоторых вариантах выполнения R_1 представляет собой группу формулы:



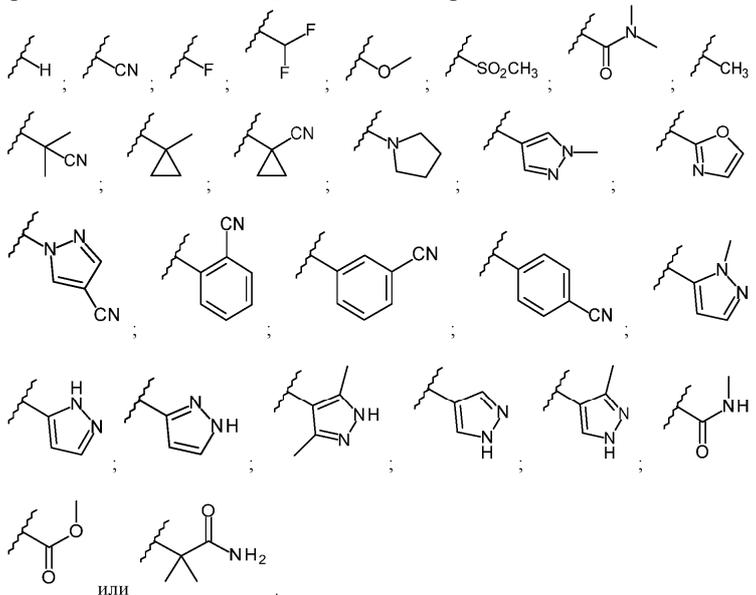
В некоторых вариантах выполнения R_9 независимо представляет собой -H, галоген, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси или C_3 - C_5 -циклоалкил.

В некоторых вариантах выполнения R_9 независимо представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил.

В некоторых вариантах выполнения R_2 представляет собой группу формулы:



В некоторых вариантах выполнения R_{10} независимо представляет собой



В некоторых вариантах выполнения R_3 представляет собой -H, -CN, C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил.

В некоторых вариантах выполнения R_3 представляет собой -H или метил.

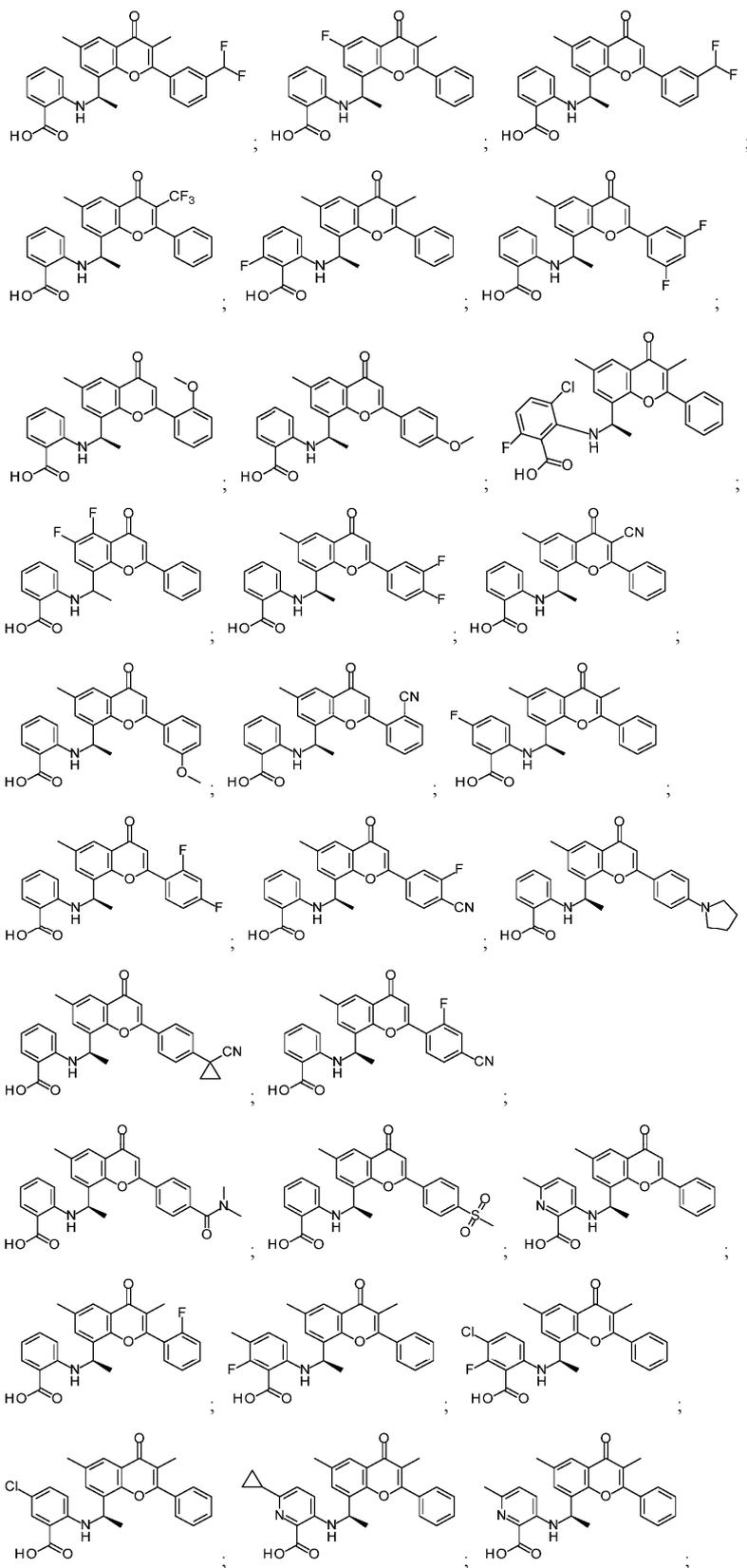
В некоторых вариантах выполнения R_4 представляет собой -H.

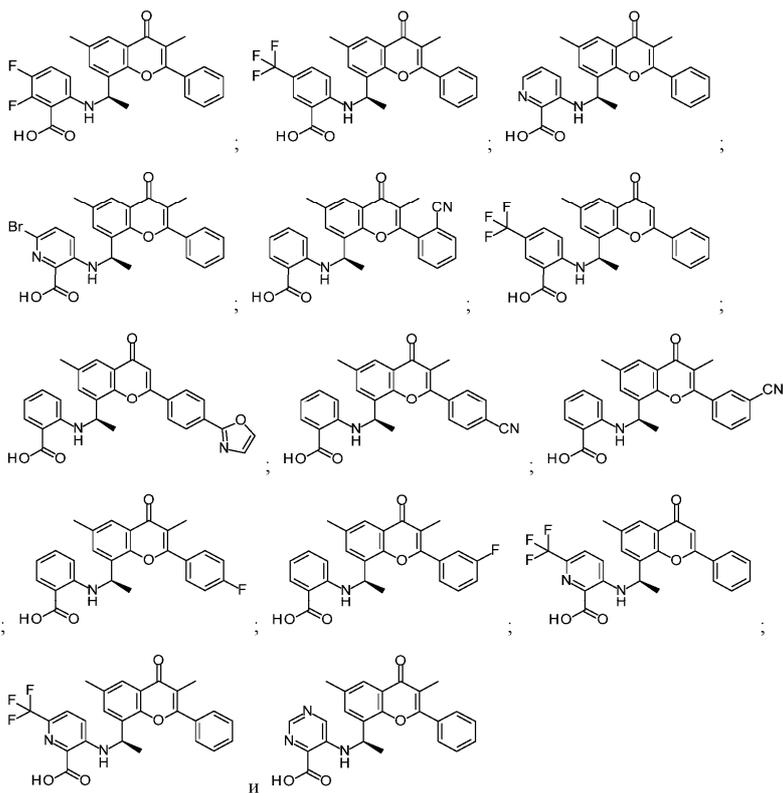
В некоторых вариантах выполнения R_5 представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил.

В некоторых вариантах выполнения R_6 представляет собой -H или галоген.

В некоторых вариантах выполнения R_7 представляет собой метил.

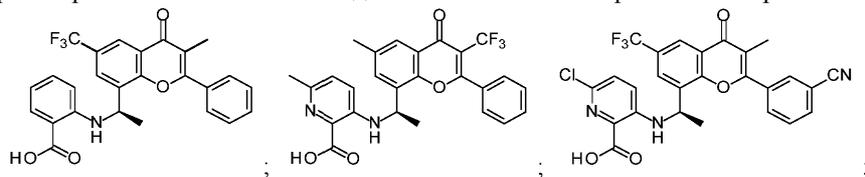
В некоторых вариантах выполнения соединение согласно изобретению выбрано из:

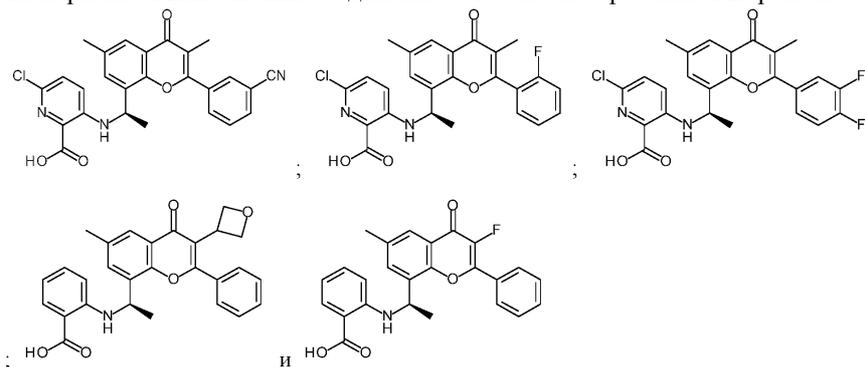
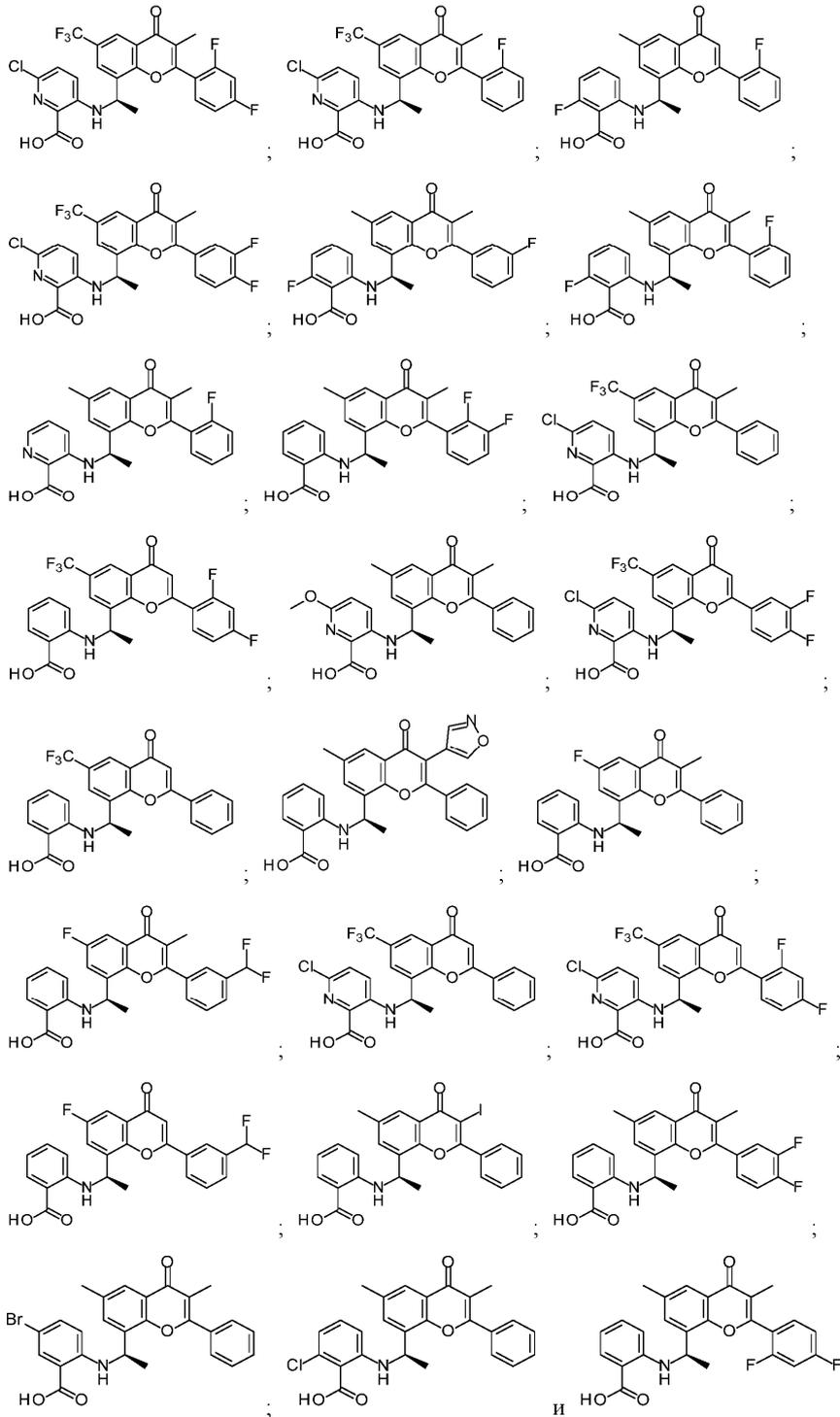




или его фармацевтически приемлемая соль.

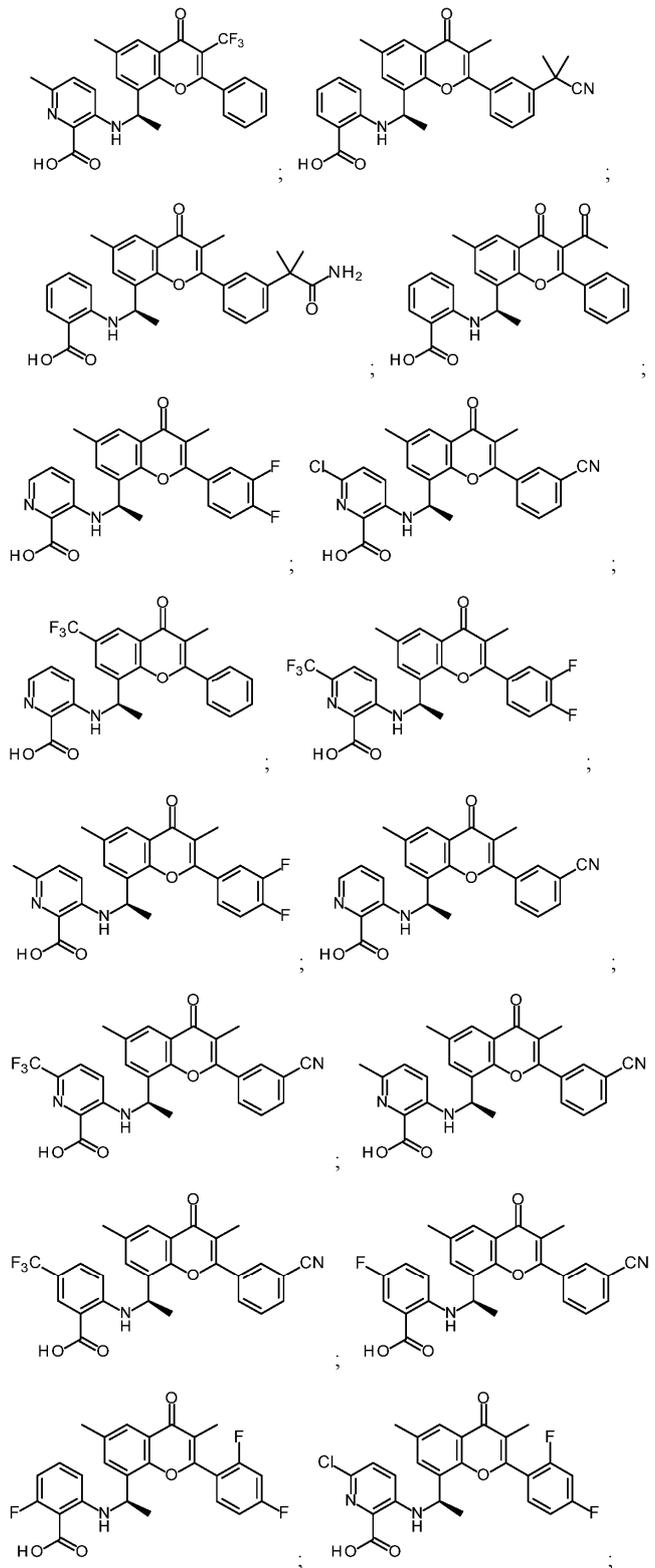
В некоторых вариантах выполнения соединение согласно изобретению выбрано из:



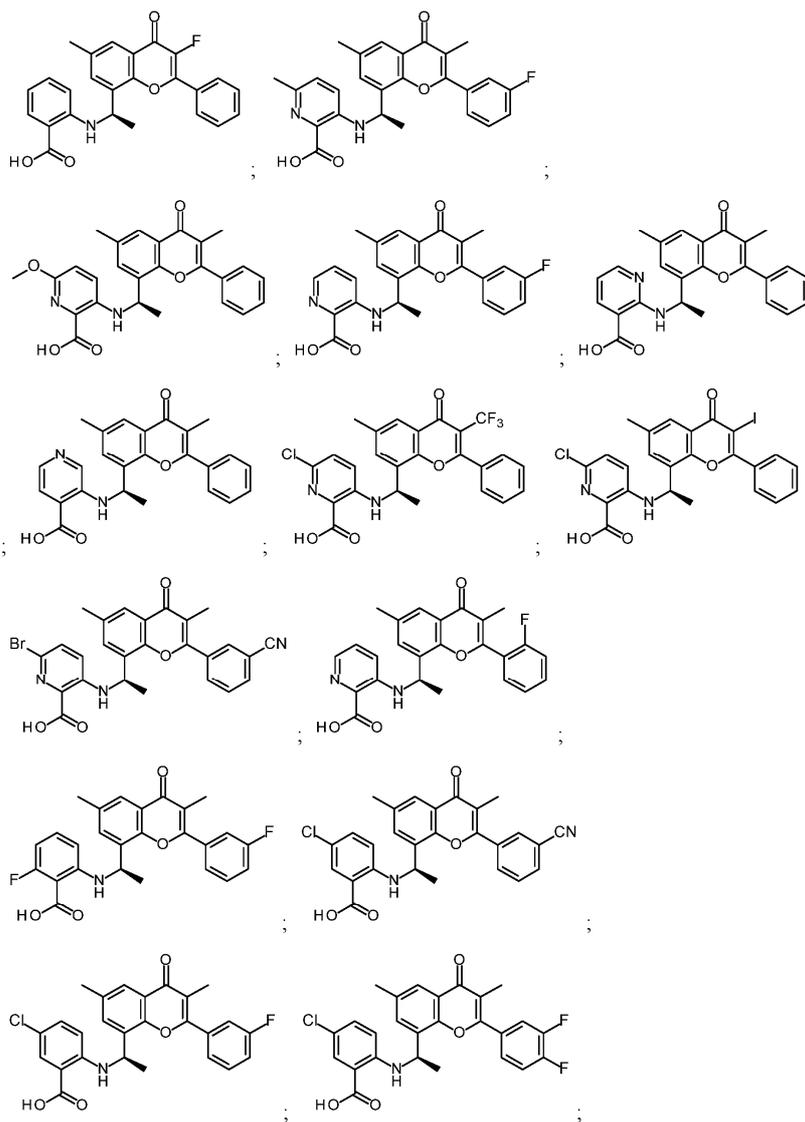


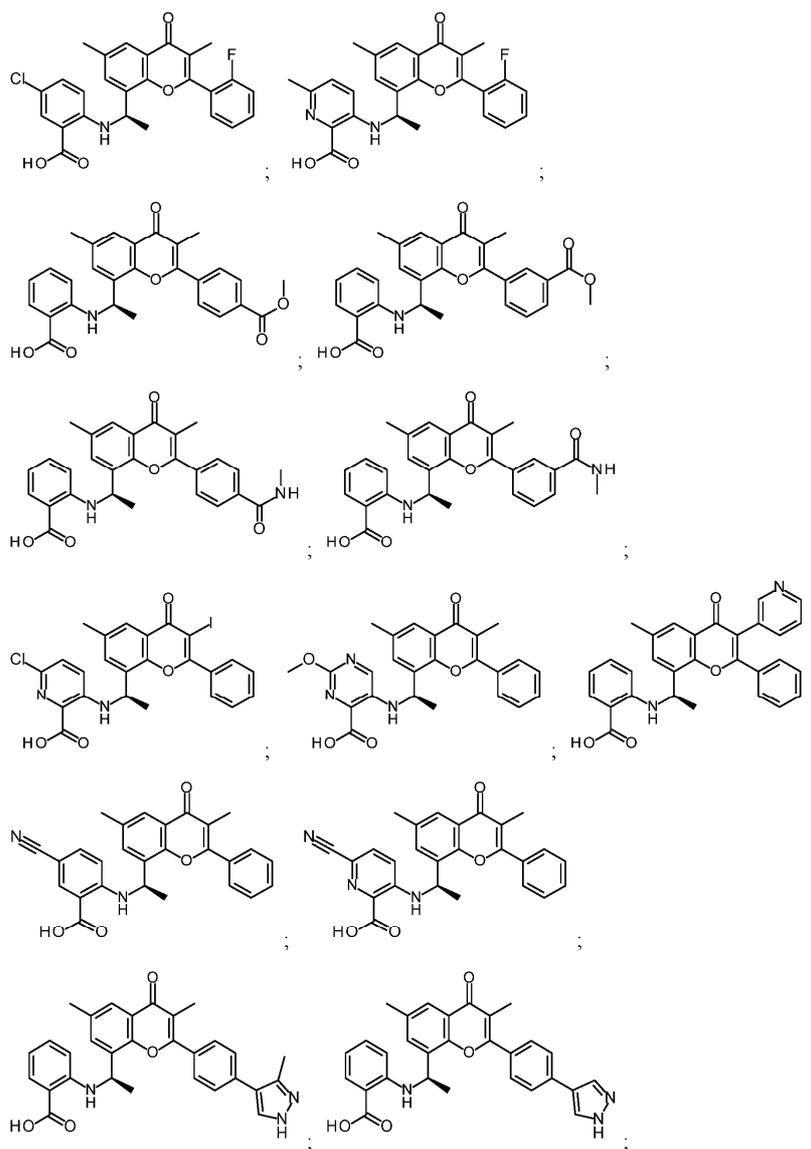
или его фармацевтически приемлемая соль.

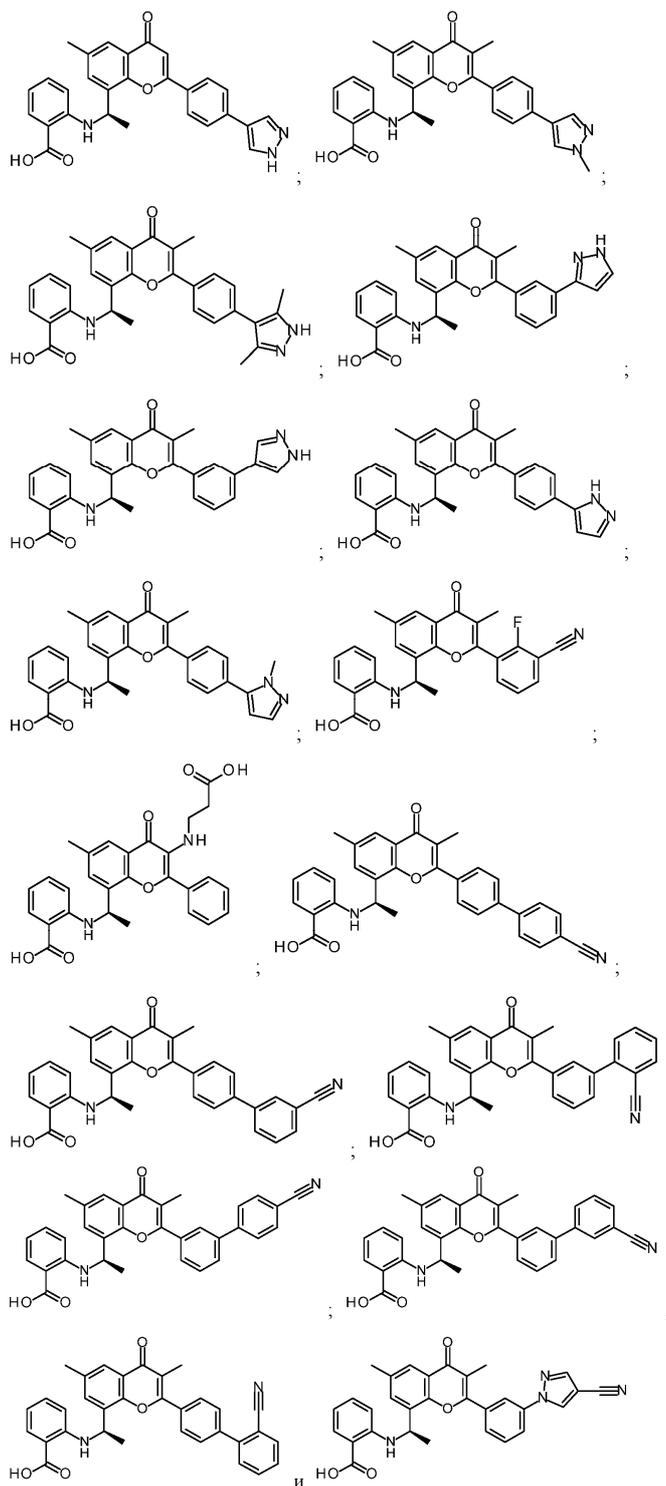
В некоторых вариантах выполнения соединение согласно изобретению выбрано из:



047957

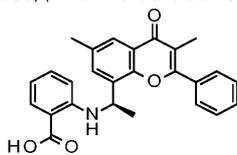






или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах выполнения соединения согласно изобретению выбрано из:



или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель.

В еще одном аспекте изобретения предложено применение соединения согласно изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции для лечения заболевания,

связанного с модулированием фосфоинозитид 3-киназы (PI3K).

В другом аспекте изобретения предложено применение соединения согласно изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции для ингибирования фосфоинозитид 3-киназы (PI3K).

В еще одном аспекте изобретения предложено применение соединения согласно изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по для получения лекарственного средства для лечения заболевания, связанного с модулированием PI3K.

В некоторых вариантах выполнения PI3K представляет собой PI3K α .

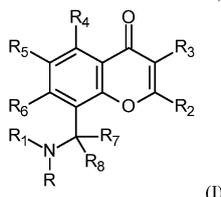
В некоторых вариантах выполнения PI3K, связанная с заболеванием, имеет мутацию H1047R.

В некоторых вариантах выполнения заболевание представляет собой рак молочной железы.

В некоторых вариантах выполнения рак молочной железы представляет собой положительный по гормональному рецептору (HR+), отрицательный по рецептору эпидермального фактора роста человека 2 типа (HER2-) распространенный или метастатический рак молочной железы.

Подробное описание изобретения

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

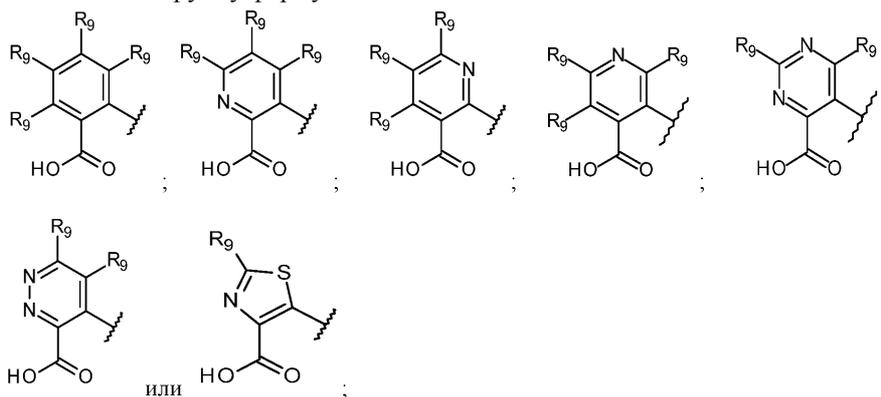


(I)

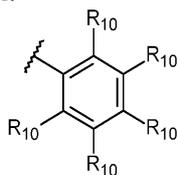
(i) или ее фармацевтически приемлемым солям, где

R представляет собой -H или C₁-C₃-алкил;

R₁ представляет собой группу формулы:



R₂ представляет собой группу формулы:



R₃ представляет собой -H, галоген, -CN, -N(H)(C₁-C₃-алкил), -N(C₁-C₃-алкил)₂, -N(H)(CH₂CH₂CO₂H), -C(O)C₁-C₃-алкил, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкил, C₁-C₆-гидроксиалкил, C₃-C₅-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, C₁-C₃-алкила или C₁-C₃-галогеналкила;

каждый из R₄, R₅ и R₆ независимо представляет собой -H, галоген, C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-галогеналкил;

R₇ представляет собой -CN, C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-галогеналкил;

R₈ представляет собой -H или C₁-C₆-алкил;

каждый R₉ независимо представляет собой -H, галоген, -CN, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкил, C₁-C₆-алкокси или C₃-C₅-циклоалкил;

каждый R₁₀ независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C₁-C₆-галогеналкил, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, -SO₂R₁₁, -C(O)OC₁-C₃-алкил, -CONR₁₁R₁₁, -NR₁₁R₁₁, -NR₁₁-CO₂R₁₁, -OH, необязательно замещенный C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный C₂-C₆-алкенил, необязательно замещенный

C₂-C₆-алкинил, необязательно замещенный C₃-C₅-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 C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила или C₂-C₆-алкинила необязательно замещен -CN, -OH, оксетанилом, C₁-C₃-алкокси или -CONR₁₁R₁₁;

при этом каждый из необязательно замещенного C₃-C₅-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, C₁-C₃-алкила, C₁-C₃-галогеналкила, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-галогеналкокси, -SO₂R₁₁, -NR₁₁R₁₁, -OH или -CN; и

каждый R₁₁ независимо представляет собой -H или C₁-C₃-алкил.

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.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ модулирования активности РІЗК (например, РІЗК α) (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.

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.

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.

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.

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.

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

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

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

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.

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.

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 РІЗК (например, РІЗК α) (например, *in vitro* или *in vivo*).

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.

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.

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

В другом аспекте в настоящем изобретении предложен способ получения соединения, включающий

одну или более стадий, описанных в настоящем документе.

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).

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). Другие отличительные признаки и преимущества изобретения станут очевидными после изучения последующего подробного описания и формулы изобретения. 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 РІЗК, посредством введения нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества ингибитора РІЗК настоящего изобретения. Способы (или применение) настоящего изобретения могут быть использованы для лечения различных заболеваний и расстройств, зависящих от РІЗК.

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 РІЗК, 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, фиброламмеллярную 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.

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

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.

Термин "и/или" означает либо "и", либо "или", если не указано иное.

Термин "вводить" или "введение" относится к непосредственному введению описанного соединения, фармацевтически приемлемой соли описанного соединения или композиции субъекту.

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, изобутенил, пентенил или гексенил.

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, буюкси, трет-буюкси или пентокси-группы. Термин "алкил" относится к неразветвленному или разветвленному насыщенному углеводороду, содержащему 1-12 атомов углерода, предпочтительно 1-6 атомов углерода. Примеры (C₁-C₆) алкильной группы включают, но не ограничиваясь ими, метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, изопентил, неопентил и изогексил.

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. 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.

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.

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.

Термин "циано" означает заместитель, имеющий атом углерода, соединенный с атомом азота тройной связью, т.е. $C \equiv N$.

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.

Термин "расстройство" означает (и используется взаимозаменяемо) термины "заболевание", "состояние" или "болезнь", если не указано иное.

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.

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.

Термин "галоген" или "гало-" обозначает фтор, хлор, бром или йод.

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 спиро-конденсированных 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, пирозолил, 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]пирозолил, 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, дигидробензотиазолил, 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, дибен-

зо[b,d]тиофен, пиридин-2-он, фуро[3,2-с]пиридинил, фуро[2,3-с]пиридинил, 1Н-пиридо[3,4-б][1,4]тиазинил, бензоксазол, бензоизоксазол, фуро[2,3-б]пиридинил, бензотиофенил, 1,5-нафтиридинил, фуро[3,2-б]пиридин, [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинил, бензо[1,2,3]триазолил, имидазо[1,2-а]пиримидинил, [1,2,4]триазоло[4,3-б]пиридазинил, бензо[с][1,2,5]тиадиазолил, бензо[с][1,2,5]оксадиазол, 1,3-дигидро-2Н-бензо[д]имидазол-2-он, 3,4-дигидро-2Н-пиразоло[1,5-б][1,2]оксазинил, 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридинил, тиазоло[5,4-д]тиазолил, имидазо[2,1-б][1,3,4]тиадиазолил, тиено[2,3-б]пирролил и 3Н-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 оксо-группами. Примеры кольцевых систем данных гетероарильных групп включают, например, индолинил, индолинонил, дигидробензотиофенил, дигидробензофуран, хроманил, тиохроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, 3,4-дигидро-1Н-изохинолинил, 2,3-дигидробензофуранил, бензофуранонил, оксиндолил, индолил, 1,6-дигидро-7Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-онил, 7,8-дигидро-6Н-пиридо[3,2-б]пирролизинил, 8Н-пиридо[3,2-б]пирролизинил, 1,5,6,7-тетрагидроциклопента[б]пиразоло[4,3-е]пиридинил, 7,8-дигидро-6Н-пиридо[3,2-б]пирролизинил, пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-онил, 3,4-дигидропиразино[1,2-а]индол-1(2Н)-онил, бензо[с][1,2]оксаборол-1(3Н)-онил, 6,6а,7,8-тетрагидро-9Н-пиридо[2,3-б]пирроло[1,2-д][1,4]оксазин-9-онил и 6а',7'-дигидро-6'Н,9'Н-спиро[циклопропан-1,8'-пиридо[2,3-б]пирроло[1,2-д][1,4]оксазин]-9'-онил. Термин "гетероцикл", "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 гетероциклических 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. Термин "гидроксиалкил" относится к алкильной группе, определенной в соответствии с настоящим описанием, которая замещена гидроксигруппой.

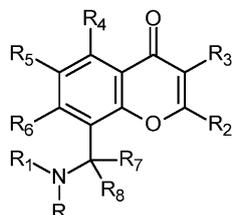
Термин "изомеры" относится к соединениям, которые имеют одинаковую молекулярную формулу, но разную природу или последовательность связывания их атомов в пространстве или расположение их атомов в пространстве. Изомеры, которые отличаются расположением атомов в пространстве, называют "стереоизомерами". 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". Термин "модулировать" или "модулирование" относится к биологической активности соединения или субстрата, который ингибирует и/или активирует РІЗК. 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.

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; выбранная схема дозирования; применение сопутствующего лекарственного средства; и другие соответствующие обстоятельства.

Термин "лечение" в отношении субъекта включает ограничение, замедление, остановку или реверсирование развития или тяжести существующего симптома или расстройства.

Соединения настоящего изобретения

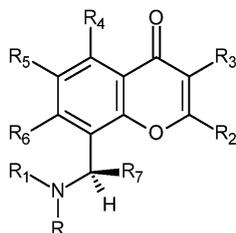
В одном аспекте в настоящем изобретении обеспечены соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли:



(a) (I),

причем R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ и R₈ являются такими, как описано в изложении сущности изобретения для формулы (I).

В дополнительном аспекте соединения формулы (I), в которых R₈ представляет собой -H, имеют формулу (II) или их фармацевтически приемлемые соли:



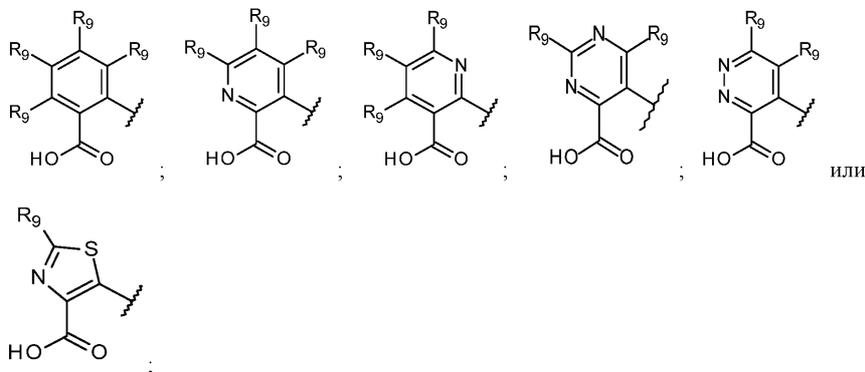
(II)

причем R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ и R₇ являются такими, как описано в изложении сущности изобретения для формулы (I).

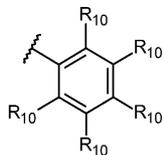
В соединении формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солях

R представляет собой -H или C₁-C₃-алкил;

R₁ представляет собой группу формулы:



R₂ представляет собой группу формулы:



R₃ представляет собой -H, галоген, -CN, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкил, C₃-C₅-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 R₄, R₅ и R₆ независимо представляет собой -H, галоген, C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-галогеналкил;

R₇ представляет собой -CN, C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-галогеналкил;

R₈ представляет собой -H или C₁-C₆-алкил;

каждый R₉ независимо представляет собой -H, галоген, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкил, C₁-C₆-алкокси или C₃-C₅-циклоалкил;

каждый R₁₀ независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C₁-C₆-галогеналкил, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, -SO₂R₁₁, -CONR₁₁R₁₁, -NR₁₁R₁₁, -NR₁₁-CO₂R₁₁, необязательно замещенный C₁-C₆-

алкил, необязательно замещенный C₂-C₆-алкенил, необязательно замещенный C₂-C₆-алкинил, необязательно замещенный C₃-C₅-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 C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил или C₂-C₆-алкинил необязательно замещен -CN, -OH, оксетанилом или C₁-C₃-алкокси; при этом

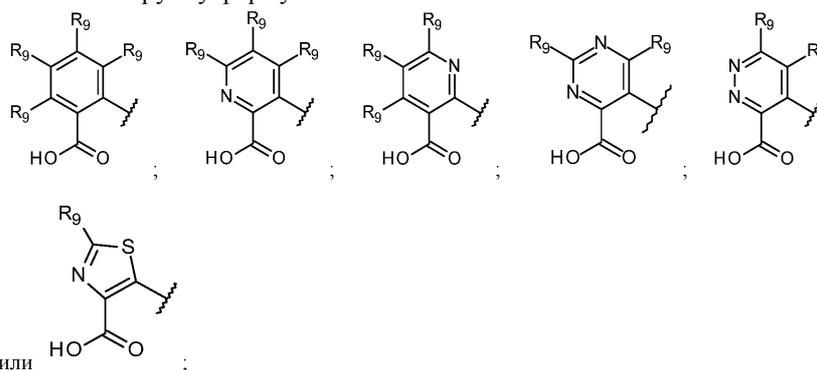
каждый из необязательно замещенного C₃-C₅-циклоалкила, фенила, 1,3-бензодиоксила, 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксина, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C₁-C₃-алкила, C₁-C₃-галогеналкила, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-галогеналкокси, -SO₂R₁₁, -NR₁₁R₁₁, -OH или -CN; и

каждый R₁₁ независимо представляет собой -H или C₁-C₃-алкил.

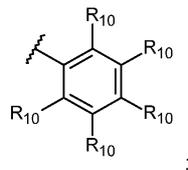
В соединении формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солях

R представляет собой -H или C₁-C₃-алкил;

R₁ представляет собой группу формулы:



R₂ представляет собой группу формулы:



R₃ представляет собой -H, -CN, C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-галогеналкил;

каждый из R₄, R₅ и R₆ независимо представляет собой -H, галоген, C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-галогеналкил;

R₇ представляет собой -CN, C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-галогеналкил;

R₈ представляет собой -H или C₁-C₆-алкил;

каждый R₉ независимо представляет собой -H, галоген, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкил, C₁-C₆-алкокси или C₃-C₅-циклоалкил;

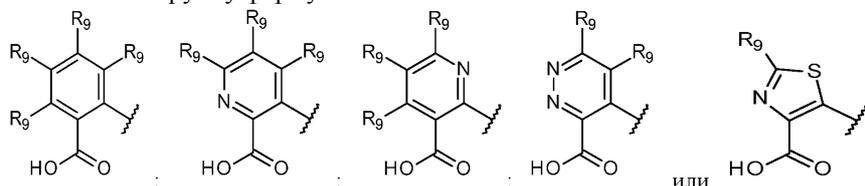
каждый R₁₀ независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C₁-C₆-галогеналкил, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, -SO₂R₁₁, -CONR₁₁R₁₁, -NR₁₁R₁₁, -NR₁₁-CO₂R₁₁, необязательно замещенный C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный C₃-C₅-циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, выбранный из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный гетероарил, выбранный из пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C₁-C₆-алкил необязательно замещен -CN, -OH или C₁-C₃-алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C₃-C₅-циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C₁-C₃-алкила, C₁-C₃-галогеналкила, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-галогеналкокси, -NR₁₁R₁₁, -OH или -CN; и

каждый R₁₁ независимо представляет собой -H или C₁-C₃-алкил

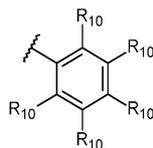
В соединении формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солях

R представляет собой -H или C₁-C₃-алкил;

R₁ представляет собой группу формулы:



R₂ представляет собой группу формулы:



R₃ представляет собой -H, -CN, C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-галогеналкил;
каждый из R₄, R₅ и R₆ независимо представляет собой -H, галоген, C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-галогеналкил;

R₇ представляет собой -CN, C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-галогеналкил;

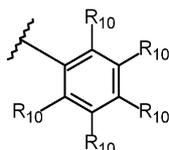
R₈ представляет собой -H или C₁-C₆-алкил;

каждый R₉ независимо представляет собой -H, галоген, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкил, C₁-C₆-алкокси или C₃-C₅-циклоалкил;

каждый R₁₀ независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C₁-C₆-галогеналкил, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, -SO₂R₁₁, -CONR₁₁R₁₁, -NR₁₁R₁₁, -NR₁₁-CO₂R₁₁, необязательно замещенный C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный C₃-C₅-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 C₁-C₆-алкил необязательно замещен -CN, -OH или C₁-C₃-алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C₃-C₅-циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C₁-C₃-алкила, C₁-C₃-галогеналкила, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-галогеналкокси, -NR₁₁R₁₁, -OH или -CN; и

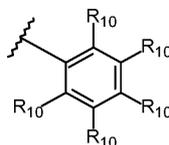
каждый R₁₁ независимо представляет собой -H или C₁-C₃-алкил.

В соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R₂ представляет собой группу формулы:



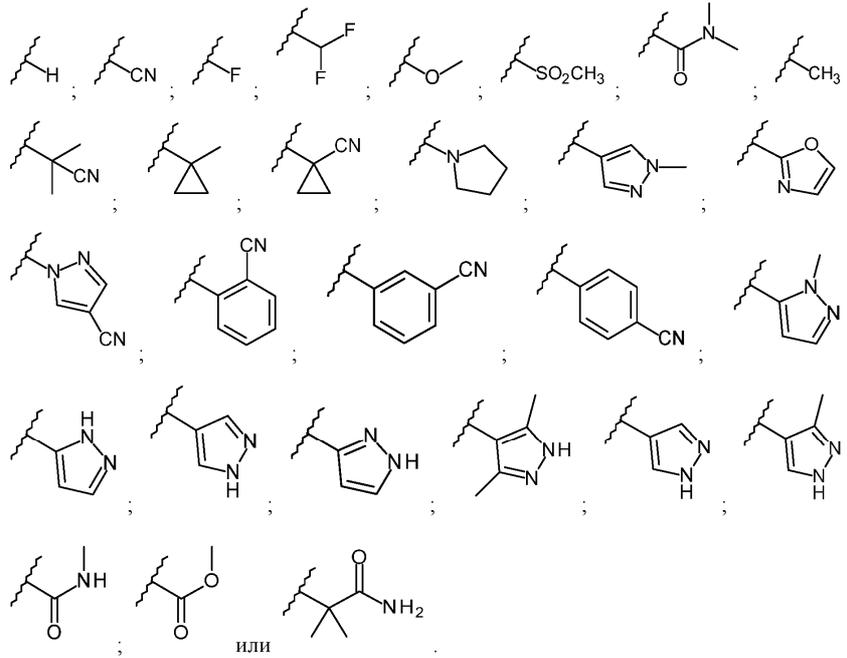
причем каждый R₁₀ независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C₁-C₆-галогеналкил, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, -SO₂R₁₁, -CONR₁₁R₁₁, -NR₁₁R₁₁, -NR₁₁-CO₂R₁₁, необязательно замещенный C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный C₂-C₆-алкенил, необязательно замещенный C₂-C₆-алкинил, необязательно замещенный C₃-C₅-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 C₁-C₆-алкил, C₂-C₆-алкенил или C₂-C₆-алкинил необязательно замещен -CN, -OH, оксетанилом или C₁-C₃-алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C₃-C₅-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, C₁-C₃-алкила, C₁-C₃-галогеналкила, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-галогеналкокси, -SO₂R₁₁, -NR₁₁R₁₁, -OH или -CN.

В соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R₂ представляет собой группу формулы:

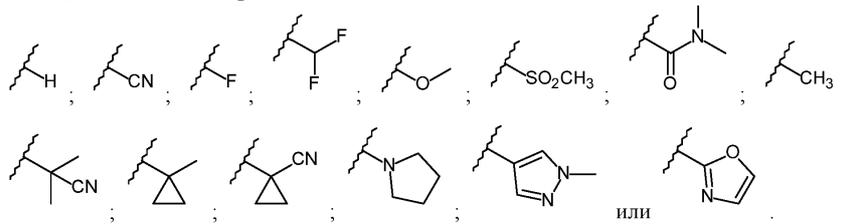


причем каждый R₁₀ независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C₁-C₆-галогеналкил, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, -SO₂R₁₁, -CONR₁₁R₁₁, -NR₁₁R₁₁, -NR₁₁-CO₂R₁₁, необязательно замещенный C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный C₃-C₅-циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, выбранный из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный гетероарил, выбранный из пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C₁-C₆-алкил необязательно замещен -CN, -OH или C₁-C₃-алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C₃-C₅-циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C₁-C₃-алкила, C₁-C₃-галогеналкила, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-галогеналкокси, -NR₁₁R₁₁, -OH или -CN; и каждый R₁₁ независимо представляет собой H или C₁-C₃-алкил.

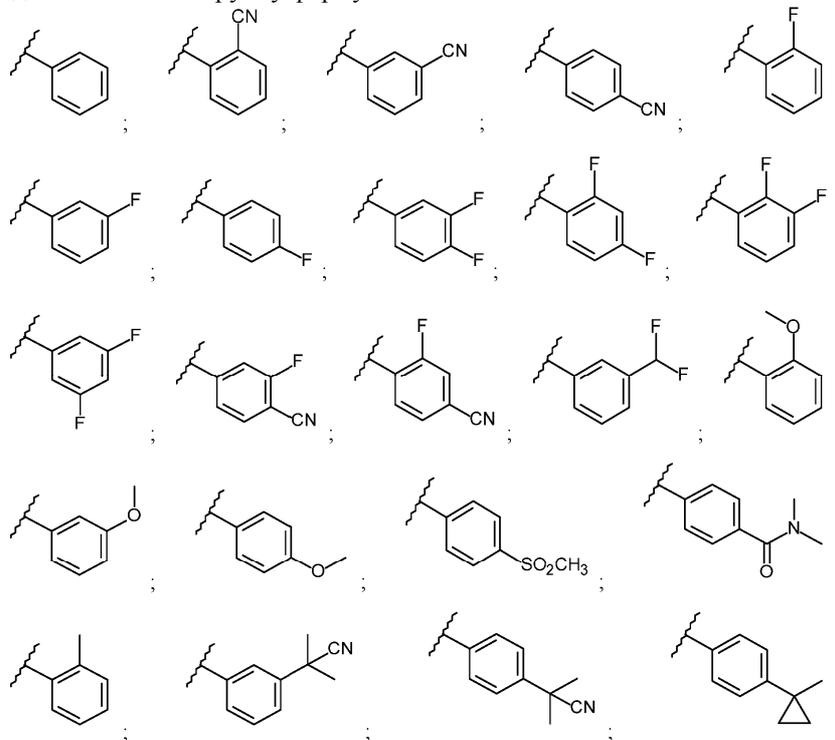
В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемле-

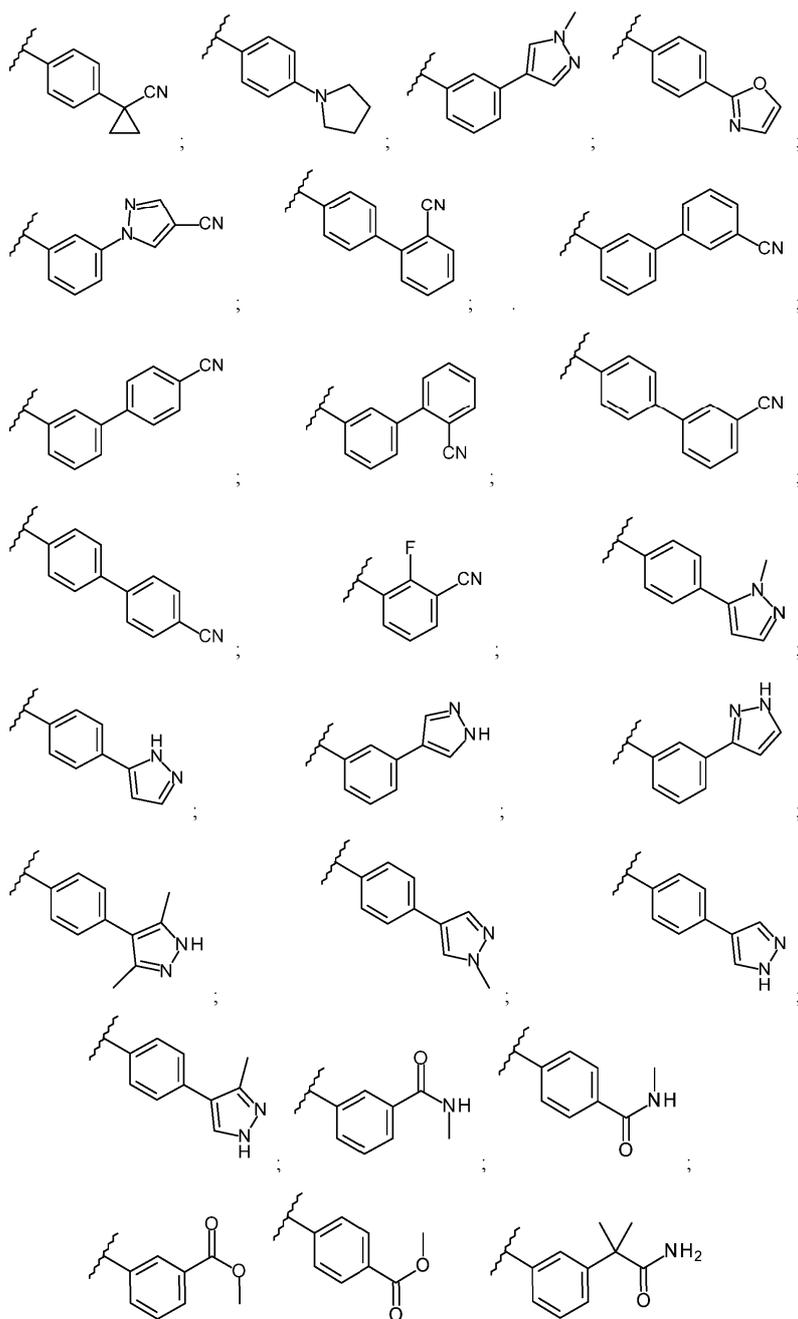


В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях каждый R_{10} независимо представляет собой

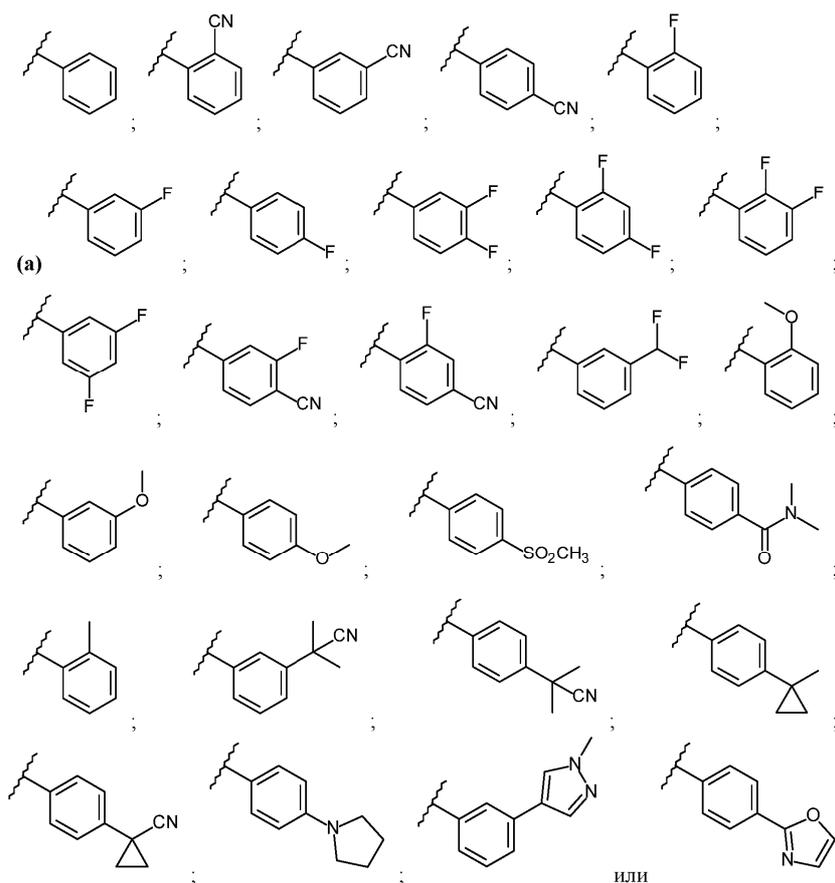


В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R_2 представляет собой группу формулы:





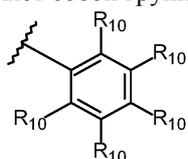
В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R_2 представляет собой группу формулы:



В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R_3 представляет собой -H, галоген, -CN, -N(H)(CH₂CH₂CO₂H), -C(O)C₁-C₃-алкил, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкил, оксетан, изоксазол или пиридин (предпочтительно 3-пиридин). В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R_3 представляет собой -H, галоген, -CN, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкил, C₃-C₅-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 R_3 представляет собой -H, галоген, -CN, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкил, оксетан или изоксазол. В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R_3 представляет собой -H, -CN, C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-галогеналкил. В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R_3 представляет собой -H, -CN, C₁-C₃-алкил или C₁-C₃-галогеналкил (предпочтительно R_3 представляет собой -H, -CN или C₁-C₃-алкил); более предпочтительно R_3 представляет собой -H или метил.

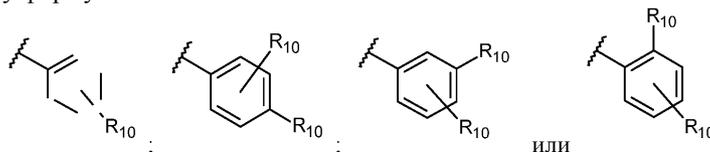
В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R_4 представляет собой -H или галоген, предпочтительно R_4 представляет собой -H.

В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R_5 представляет собой -H, галоген, C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-галогеналкил; предпочтительно R_5 представляет собой -H, галоген, C₁-C₃-алкил или C₁-C₃-галогеналкил; более предпочтительно R_5 представляет собой -H, галоген, метил или трифторметил. В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R_6 представляет собой -H или галоген. В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R_3 представляет собой -H, -CN, C₁-C₃-алкил или C₁-C₃-галогеналкил (предпочтительно R_3 представляет собой -H, -CN или C₁-C₃-алкил), а R_2 представляет собой группу формулы:



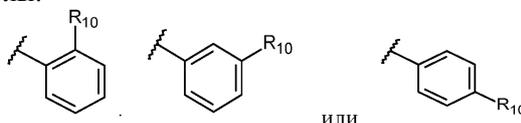
причем каждый R_{10} независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C₁-C₆-галогеналкил, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, -SO₂R₁₁, -CONR₁₁R₁₁, -NR₁₁R₁₁, -NR₁₁-CO₂R₁₁, необязательно замещенный C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный C₃-C₅-циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, выбранный из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенный фе-

ставляет собой группу формулы:



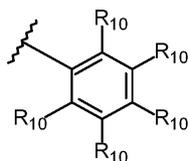
Предпочтительно каждый R_{10} независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}-CO_2R_{11}$, необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный C_3 - C_5 -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.

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), а R_2 представляет собой группу формулы:



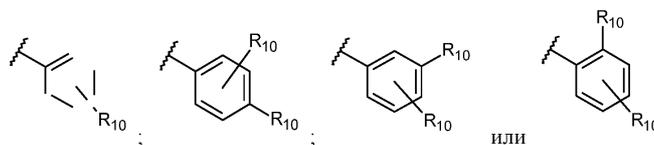
Предпочтительно каждый R_{10} независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}-CO_2R_{11}$, необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный C_3 - C_5 -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.

В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R_5 представляет собой -H, галоген, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -галогеналкил и R_2 представляет собой группу формулы:

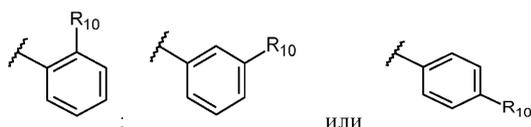


причем каждый R_{10} независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}-CO_2R_{11}$, необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный C_3 - C_5 -циклоалкил,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

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, а R_2 представляет собой группу формулы:



Предпочтительно 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 гетеро-

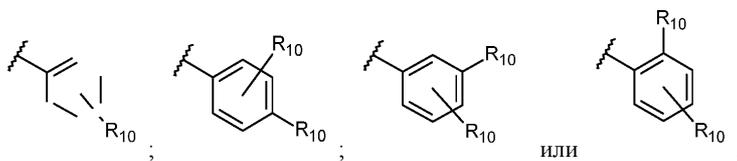


Предпочтительно каждый R_{10} независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}-CO_2R_{11}$, необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный C_3 - C_5 -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.

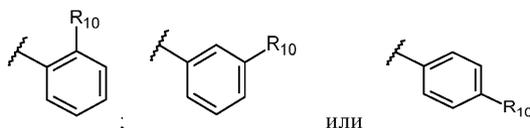
В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R_3 представляет собой -H, -CN, C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил, а R_4 представляет собой -H или галоген; более предпочтительно R_3 представляет собой -H, -CN или C_1 - C_3 -алкил, а R_4 представляет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

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), а R_6 представляет собой -H или галоген; более предпочтительно R_3 представляет собой -H или метил, а R_6 представляет собой -H или галоген. 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), а R_5 представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил; предпочтительно R_5 представляет собой -H, галоген, метил или трифторметил.

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), а R_6 представляет собой -H или галоген. 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, а R_6 представляет собой -H или галоген; предпочтительно R_5 представляет собой -H, галоген, метил или трифторметил, а R_6 представляет собой -H. 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_2 представляет собой группу формулы:



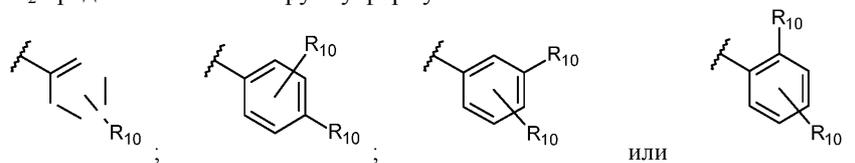
Предпочтительно R_3 представляет собой -H или метил, R_4 представляет собой -H, а R_2 представляет собой группу формулы:



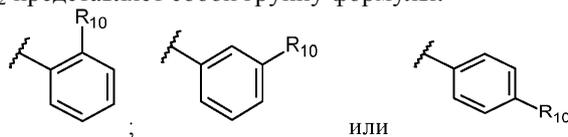
Предпочтительно каждый R_{10} независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}-CO_2R_{11}$, необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный C_3 - C_5 -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.

галогеналкокси, $-NR_{11}R_{11}$, $-OH$ или $-CN$.

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_6 -алкил или C_1-C_6 -галогеналкил, а R_2 представляет собой группу формулы:

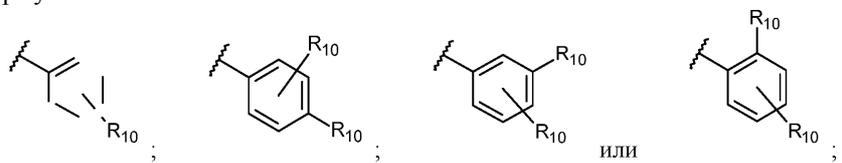


Более предпочтительно R_3 представляет собой $-H$ или метил, R_5 представляет собой $-H$, галоген, метил или трифторметил, а R_2 представляет собой группу формулы:

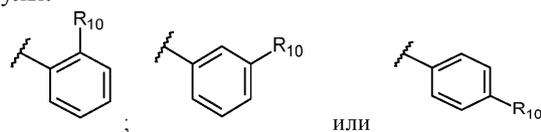


Предпочтительно каждый R_{10} независимо представляет собой $-H$, $-CN$, галоген, C_1-C_6 -галогеналкил, C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_6 -галогеналкокси, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}-CO_2R_{11}$, необязательно замещенный C_1-C_6 -алкил, необязательно замещенный C_3-C_5 -циклоалкил, 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 $-CN$.

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:

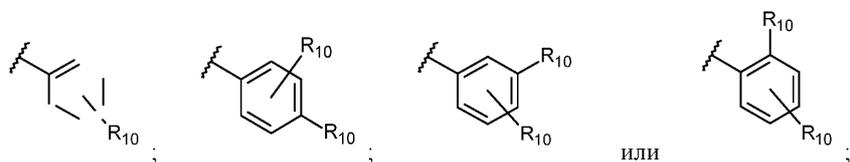


Более предпочтительно R_3 представляет собой $-H$ или метил, R_6 представляет собой $-H$, а R_2 представляет собой группу формулы:



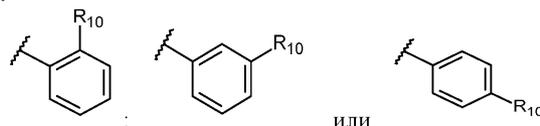
Предпочтительно каждый R_{10} независимо представляет собой $-H$, $-CN$, галоген, C_1-C_6 -галогеналкил, C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_6 -галогеналкокси, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}-CO_2R_{11}$, необязательно замещенный C_1-C_6 -алкил, необязательно замещенный C_3-C_5 -циклоалкил, 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 $-CN$.

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:



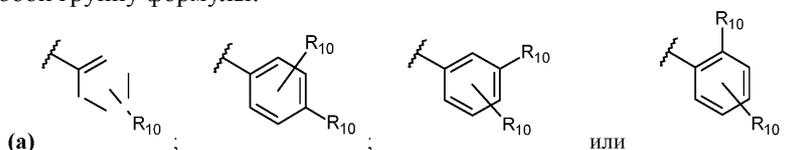
Более предпочтительно R_5 представляет собой $-H$, галоген, метил или трифторметил, а R_2 представ-

ляет собой группу формулы:

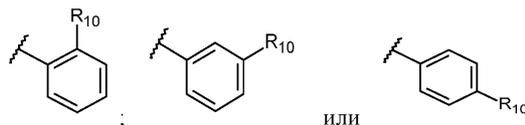


Предпочтительно каждый R_{10} независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}-CO_2R_{11}$, необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный C_3 - C_5 -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.

В соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях 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:

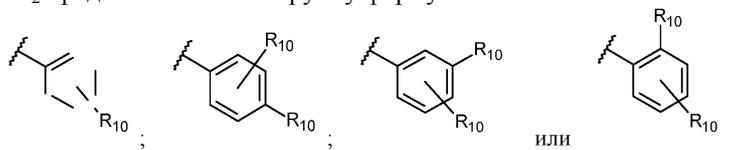


Более предпочтительно каждый R_4 и R_6 представляет собой -H, а R_2 представляет собой группу формулы:

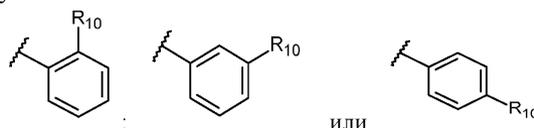


Предпочтительно каждый R_{10} независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}-CO_2R_{11}$, необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный C_3 - C_5 -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.

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:



причем R_5 представляет собой -H, галоген или трифторметил, R_6 представляет собой -H, а R_2 представляет собой группу формулы:



Предпочтительно 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 $-CN$.

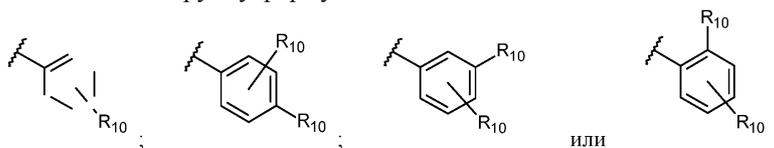
В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R_3 представляет собой $-H$, $-CN$, C_1-C_3 -алкил или C_1-C_3 -галогеналкил (предпочтительно R_3 представляет собой $-H$, $-CN$ или C_1-C_3 -алкил), R_4 представляет собой $-H$ или галоген (предпочтительно 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.

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 .

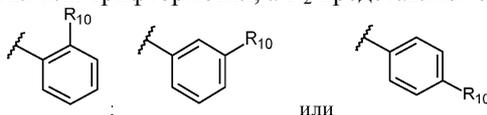
В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R_3 представляет собой $-H$, $-CN$, C_1-C_3 -алкил или C_1-C_3 -галогеналкил (предпочтительно R_3 представляет собой $-H$, $-CN$ или C_1-C_3 -алкил), R_5 представляет собой $-H$, галоген, C_1-C_3 -алкил или C_1-C_3 -галогеналкил, 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 $-H$.

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 .

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:

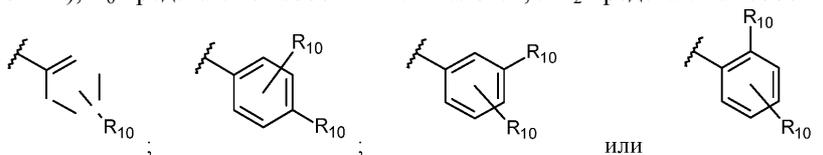


более предпочтительно R_3 представляет собой $-H$ или метил, R_4 представляет собой $-H$, R_5 представляет собой $-H$, галоген, метил или трифторметил, а R_2 представляет собой группу формулы:

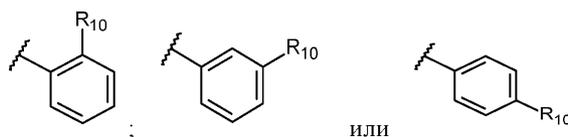


Предпочтительно каждый R_{10} независимо представляет собой $-H$, $-CN$, галоген, C_1-C_6 -галогеналкил, C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_6 -галогеналкокси, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}-CO_2R_{11}$, необязательно замещенный C_1-C_6 -алкил, необязательно замещенный C_3-C_5 -циклоалкил, 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 $-CN$.

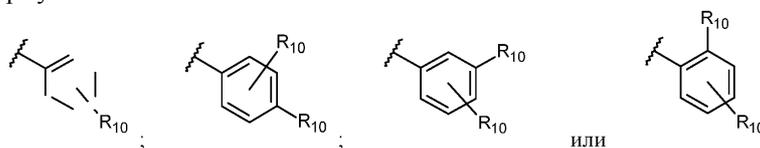
В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R_3 представляет собой $-H$, $-CN$, C_1-C_3 -алкил или C_1-C_3 -галогеналкил (предпочтительно R_3 представляет собой $-H$, $-CN$ или C_1-C_3 -алкил), R_4 представляет собой $-H$ или галоген (предпочтительно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



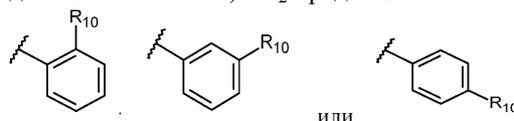
более предпочтительно R_3 представляет собой $-H$ или метил, каждый из R_4 и R_6 представляет собой $-H$, а R_2 представляет собой группу формулы:



Предпочтительно 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. 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_6 -алкил или C_1 - C_6 -галогеналкил, R_6 представляет собой -H или галоген, а R_2 представляет собой группу формулы:

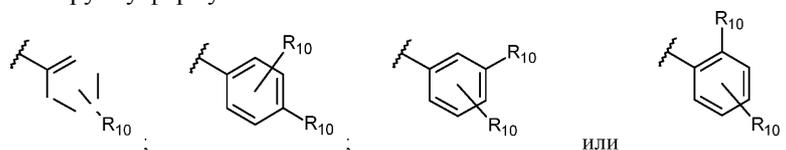


более предпочтительно R_3 представляет собой -H или метил, R_5 представляет собой -H, галоген, метил или трифторметил, R_6 представляет собой -H, а R_2 представляет собой группу формулы:

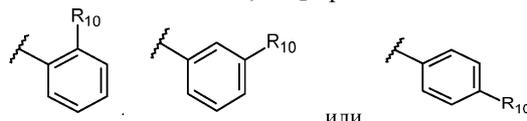


Предпочтительно каждый R_{10} независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}-CO_2R_{11}$, необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный C_3 - C_5 -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.

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:



более предпочтительно R_5 представляет собой -H, галоген, метил или трифторметил, R_4 представляет собой -H, R_6 представляет собой -H или галоген, а R_2 представляет собой группу формулы:

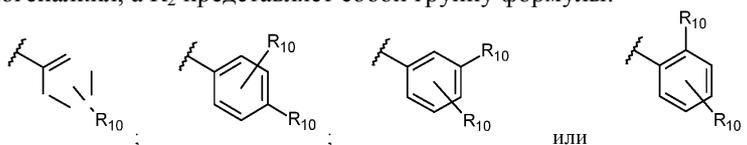


Предпочтительно каждый R_{10} независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}-CO_2R_{11}$, необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный C_3 - C_5 -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,

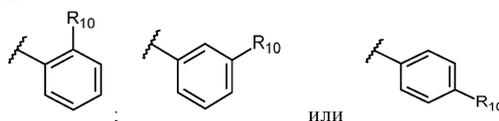
фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C₁-C₃-алкила, C₁-C₃-галогеналкила, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-галогеналкокси, -NR₁₁R₁₁, -OH или -CN.

В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R₃ представляет собой -H, -CN, C₁-C₃-алкил или C₁-C₃-галогеналкил (предпочтительно R₃ представляет собой -H, -CN или C₁-C₃-алкил), R₄ представляет собой -H или галоген (предпочтительно R₄ представляет собой H), R₆ представляет собой -H или галоген, а R₅ представляет собой -H, галоген, C₁-C₃-алкил или C₁-C₃-галогеналкил; более предпочтительно R₃ представляет собой -H или метил, каждый из R₄ и R₆ представляет собой -H, а R₅ представляет собой -H, галоген, метил или трифторметил.

В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R₃ представляет собой -H, -CN, C₁-C₃-алкил или C₁-C₃-галогеналкил (предпочтительно R₃ представляет собой -H, -CN или C₁-C₃-алкил), R₄ представляет собой -H или галоген (предпочтительно R₄ представляет собой H), R₆ представляет собой -H или галоген, R₅ представляет собой -H, галоген, C₁-C₃-алкил или C₁-C₃-галогеналкил, а R₂ представляет собой группу формулы:



более предпочтительно R₃ представляет собой -H или метил, R₄ представляет собой -H, R₆ представляет собой -H или галоген, R₅ представляет собой -H, галоген, метил или трифторметил, а R₂ представляет собой группу формулы:



Предпочтительно каждый R₁₀ независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C₁-C₆-галогеналкил, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, -SO₂R₁₁, -CONR₁₁R₁₁, -NR₁₁R₁₁, -NR₁₁-CO₂R₁₁, необязательно замещенный C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный C₃-C₅-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 C₁-C₆-алкил необязательно замещен -CN, -OH или C₁-C₃-алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C₃-C₅-циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C₁-C₃-алкила, C₁-C₃-галогеналкила, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-галогеналкокси, -NR₁₁R₁₁, -OH или -CN.

В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R представляет собой -H.

В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R₇ представляет собой -CN, C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-галогеналкил; предпочтительно R₇ представляет собой -N, C₁-C₃-алкил или C₁-C₃-галогеналкил; более предпочтительно R₇ представляет собой -CN, метил или трифторметил.

В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R₈ представляет собой -H.

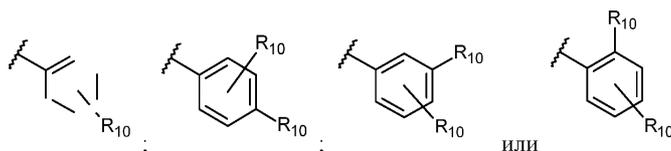
В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R₇ представляет собой -CN, C₁-C₃-алкил или C₁-C₃-галогеналкил, а R представляет собой -H. В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R₇ представляет собой C₁-C₃-алкил (предпочтительно метил), а R представляет собой -H.

В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях каждый из R₈ и R представляет собой -H.

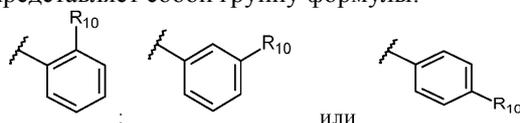
В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R₇ представляет собой -CN, C₁-C₃-алкил или C₁-C₃-галогеналкил, а R₈ представляет собой H. В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R₇ представляет собой C₁-C₃-алкил (предпочтительно метил), а R₈ представляет собой H.

В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R₇ представляет собой -CN, C₁-C₃-алкил или C₁-C₃-галогеналкил, а каждый из R₈ и R представляет собой -H. В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R₇ представляет собой C₁-C₃-алкил (предпочтительно метил), а каждый из R₈ и R представляет собой -H.

В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R₇ представляет собой -CN, C₁-C₃-алкил или C₁-C₃-галогеналкил, R₈ представляет собой -H, R представляет собой -H, а R₂ представляет собой группу формулы:



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:



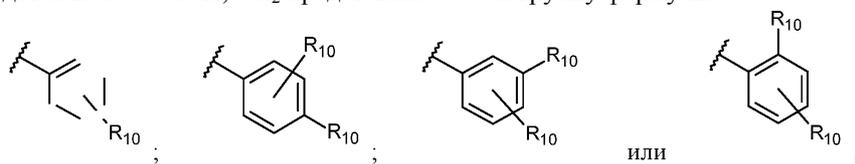
Предпочтительно каждый R_{10} независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}-CO_2R_{11}$, необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный C_3 - C_5 -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.

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.

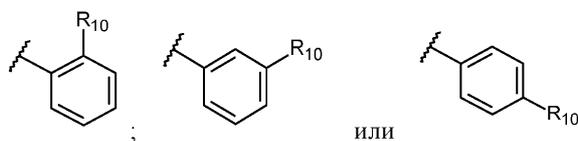
В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R_7 представляет собой -CN, C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил, а каждый из R_4 , R_8 и R представляет собой -H. В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически 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.

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.

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:



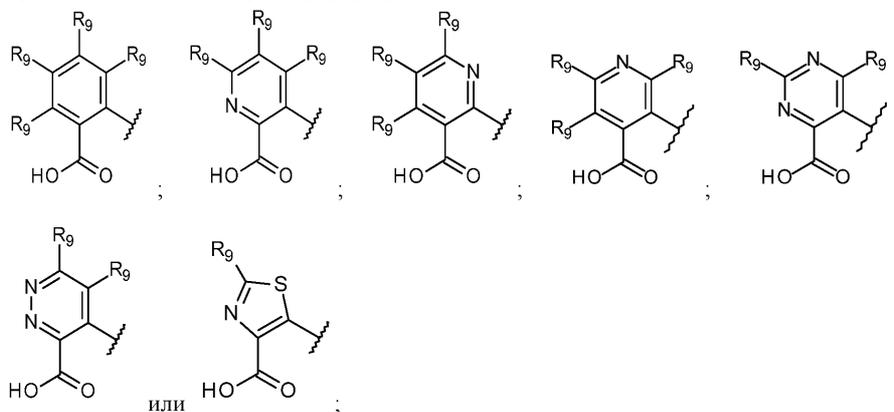
более предпочтительно R_3 представляет собой -H или метил, R_4 представляет собой -H, R_6 представляет собой -H или галоген, R_5 представляет собой -H, галоген, метил или трифторметил, R_7 представляет собой метил, R_8 представляет собой -H, R представляет собой -H, а R_2 представляет собой группу формулы:



Предпочтительно 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 гетеро-

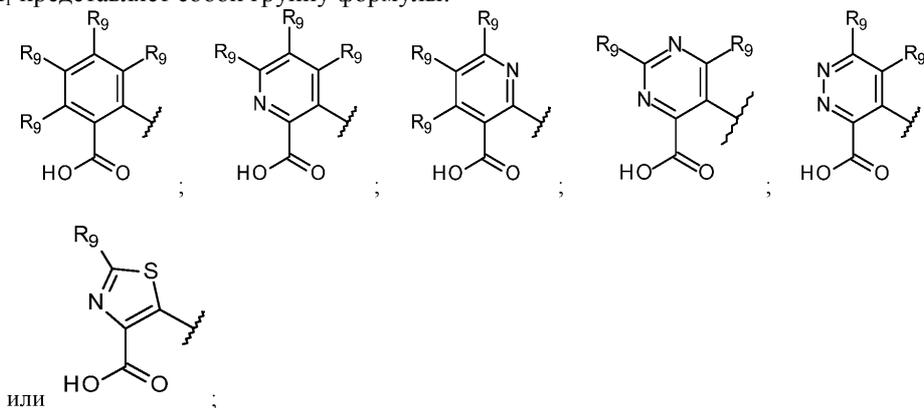
цикл, выбранный из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный гетероарил, выбранный из пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом необязательно замещенный C₁-C₆-алкил необязательно замещен -CN, -OH или C₁-C₃-алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C₃-C₅-циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C₁-C₃-алкила, C₁-C₃-галогеналкила, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-галогеналкокси, -NR₁₁R₁₁, -OH или -CN.

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



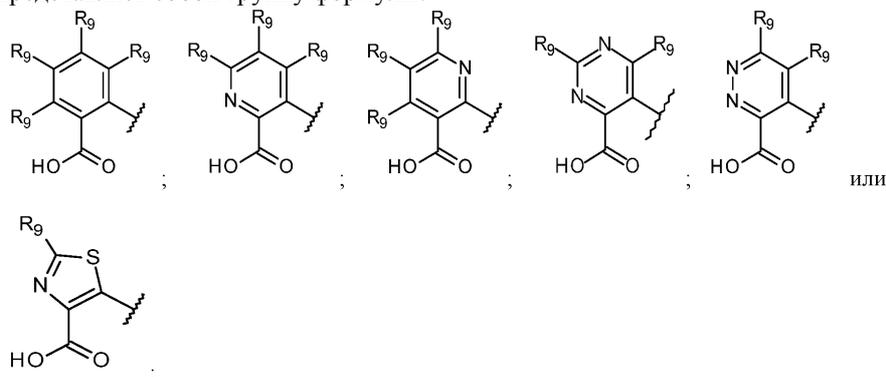
причем каждый R₉ независимо представляет собой -H, галоген, -CN, C₁-C₃-алкил, C₁-C₃-галогеналкил, C₁-C₃-алкокси или C₃-C₅-циклоалкил; предпочтительно каждый R₉ независимо представляет собой -H, галоген, -CN, метил, трифторметил, метокси или циклопропил.

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



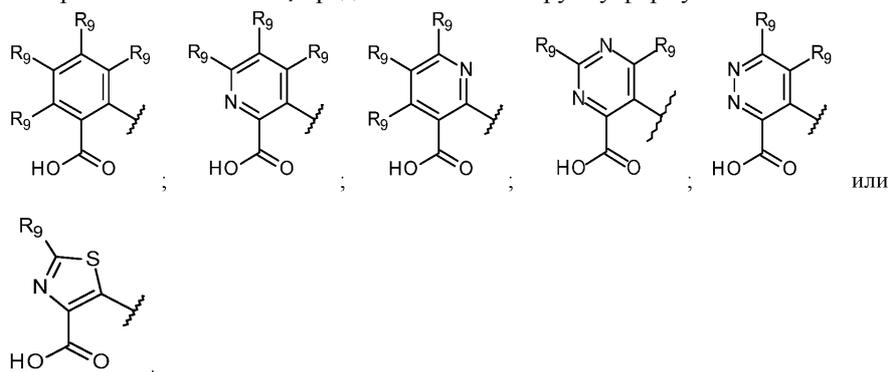
причем каждый R₉ независимо представляет собой -H, галоген, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкил, C₁-C₆-алкокси или C₃-C₅-циклоалкил; предпочтительно каждый R₉ независимо представляет собой -H, галоген, C₁-C₃-алкил, C₁-C₃-галогеналкил, C₁-C₃-алкокси или C₃-C₅-циклоалкил; более предпочтительно каждый R₉ независимо представляет собой -H, галоген, метил, трифторметил, метокси или циклопропил.

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



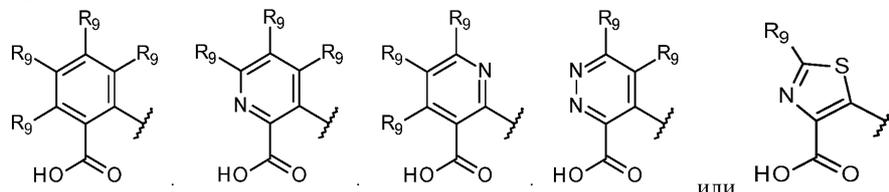
причем каждый R₉ независимо представляет собой -H, галоген, C₁-C₃-алкил, C₁-C₃-галогеналкил или C₃-C₅-циклоалкил; предпочтительно каждый R₉ независимо представляет собой -H, галоген, метил,

трифторметил или циклопропил. В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R_1 представляет собой группу формулы:

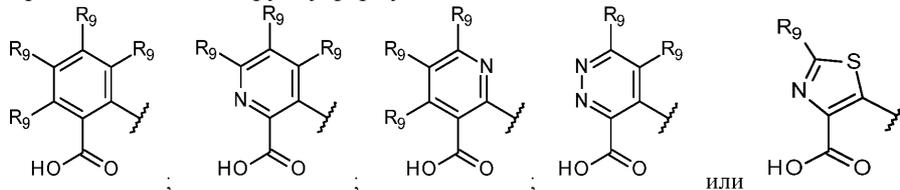


причем каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил; предпочтительно каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, метил или трифторметил.

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

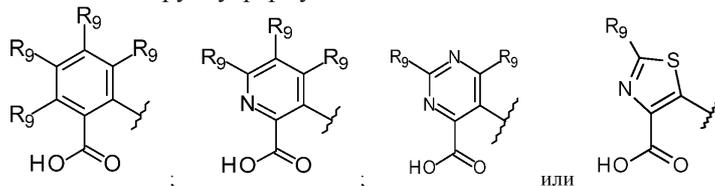


В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R_1 представляет собой группу формулы:



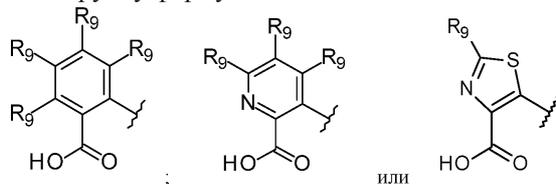
причем каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил; предпочтительно каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, метил или трифторметил.

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



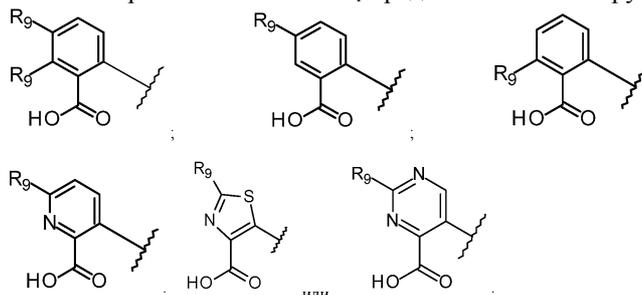
причем каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси или C_3 - C_5 -циклоалкил. Предпочтительно каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -галогеналкил или C_3 - C_5 -циклоалкил. Более предпочтительно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

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

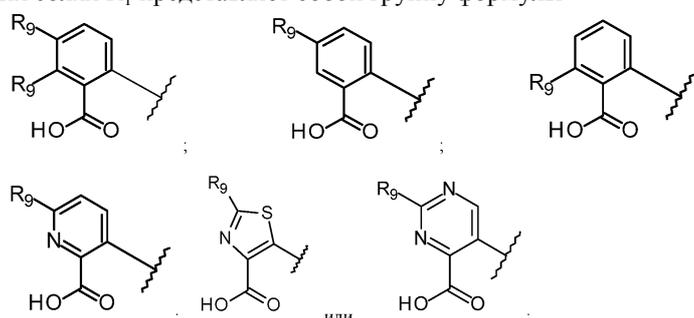


причем каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси или C_3 - C_5 -циклоалкил. Предпочтительно каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил. Более предпочтительно каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, метил или трифторметил. В еще одном дополнительном соединении формулы (I)

или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R_1 представляет собой группу формулы

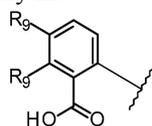


причем каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, -CN, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси или C_3 - C_5 -циклоалкил; предпочтительно каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, -CN, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -галогеналкил, C_1 - C_3 -алкокси или C_3 - C_5 -циклоалкил; более предпочтительно каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, -CN, метил, трифторметил, метокси или циклопропил. В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R_1 представляет собой группу формулы



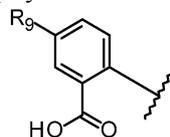
причем каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси или C_3 - C_5 -циклоалкил; предпочтительно каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -галогеналкил, C_1 - C_3 -алкокси или C_3 - C_5 -циклоалкил; более предпочтительно каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, метил, трифторметил, метокси или циклопропил.

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



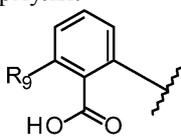
причем каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, -CN, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -галогеналкил или C_1 - C_3 -алкокси. Предпочтительно каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил. Более предпочтительно каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, метил или трифторметил.

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



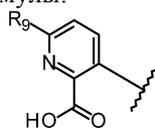
причем R_9 представляет собой -H, галоген, -CN, C_1 - C_3 -галогеналкил или C_1 - C_3 -алкокси. Предпочтительно R_9 представляет собой -H, галоген или C_1 - C_3 -галогеналкил. Более предпочтительно R_9 представляет собой -H или трифторметил.

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



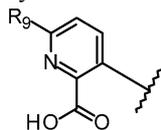
причем R_9 представляет собой -H, галоген, -CN, C_1 - C_3 -галогеналкил или C_1 - C_3 -алкокси. Предпочтительно R_9 представляет собой -H, галоген или C_1 - C_3 -галогеналкил. Более предпочтительно R_9 представляет собой -H или галоген. Даже более предпочтительно R_9 представляет собой -H или фтор.

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

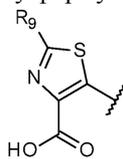


причем R_9 представляет собой -H, галоген, -CN, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -галогеналкил, C_1 - C_3 -алкокси или C_3 - C_5 -циклоалкил. Предпочтительно R_9 представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -галогеналкил или C_3 - C_5 -циклоалкил. Более предпочтительно R_9 независимо представляет собой -H, галоген, метил, трифторметил или циклопропил.

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

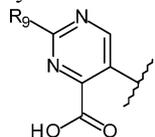


причем R_9 представляет собой -H, галоген или C_1 - C_3 -галогеналкил. Предпочтительно R_9 независимо представляет собой галоген или трифторметил. Более предпочтительно R_9 представляет собой хлор или трифторметил. В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R_1 представляет собой группу формулы:



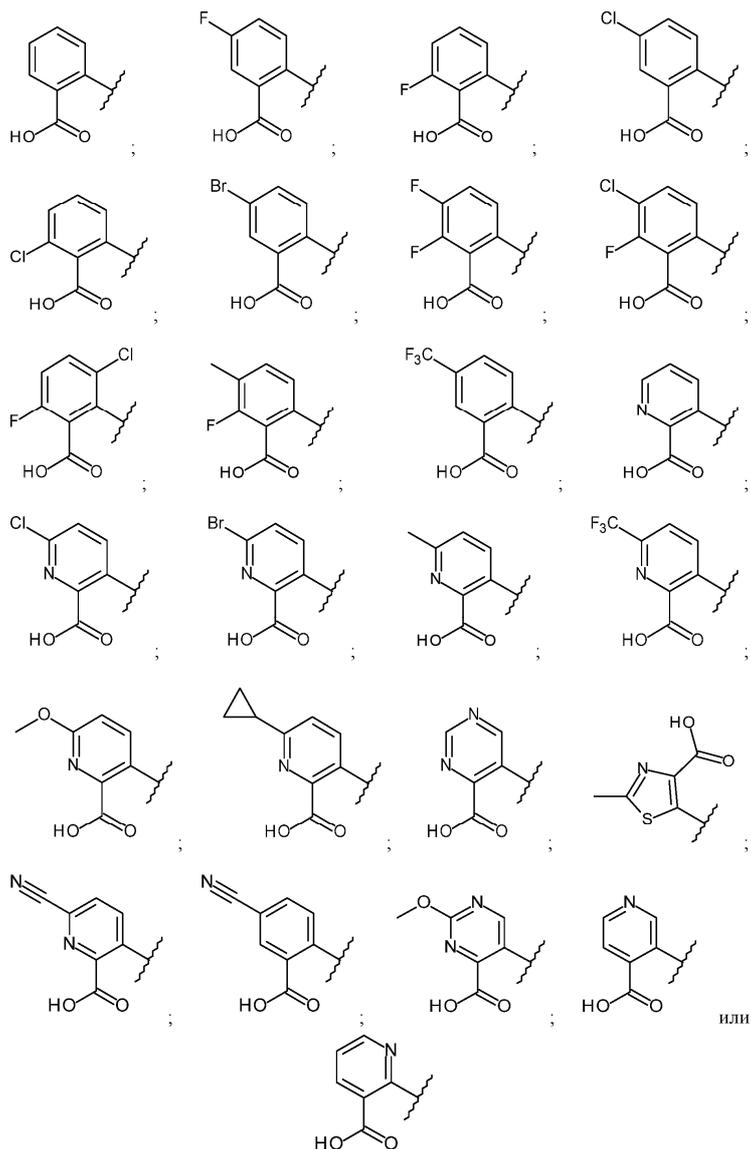
причем R_9 представляет собой -H, галоген, -CN, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галогеналкил или C_1 - C_6 -алкокси. Предпочтительно R_9 представляет собой -H, галоген, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -галогеналкил. Более предпочтительно R_9 представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил.

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

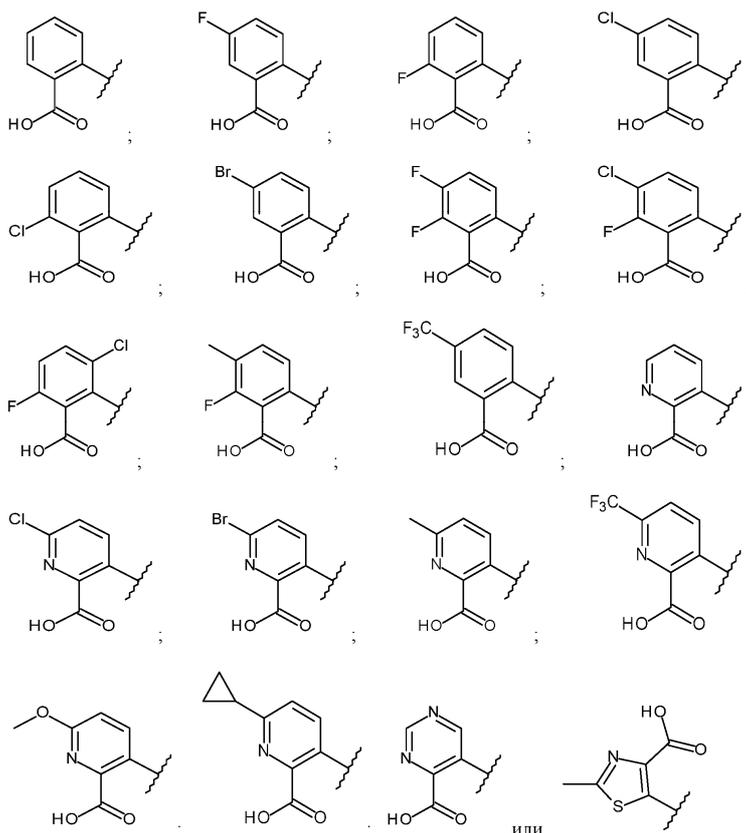


причем R_9 представляет собой -H, галоген, -CN, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -галогеналкил, C_1 - C_3 -алкокси или C_3 - C_5 -циклоалкил. Предпочтительно R_9 представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -галогеналкил или C_3 - C_5 -циклоалкил. Более предпочтительно R_9 представляет собой -H, галоген, метил, трифторметил или циклопропил.

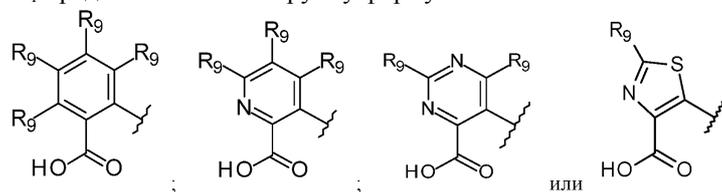
В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R_1 представляет собой группу формулы:



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

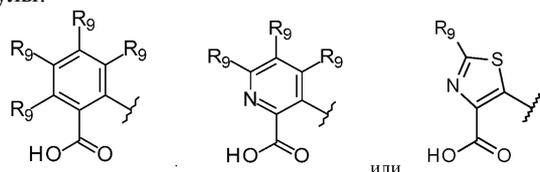


В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R_3 представляет собой -H, -CN, C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил, R_4 представляет собой -H или галоген, R_6 представляет собой -H или галоген, R_5 представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил и R_1 представляет собой группу формулы:



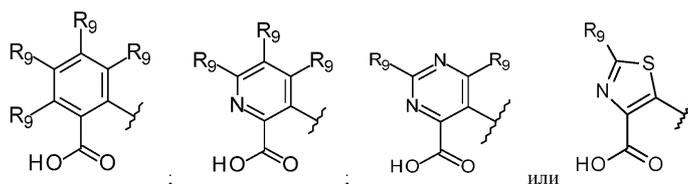
Причем каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -галогеналкил или C_3 - C_5 -циклоалкил. Более предпочтительно каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, метил, трифторметил или циклопропил. Предпочтительно R_3 представляет собой -H, метил или трифторметил, 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.

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, 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_1 представляет собой группу формулы:



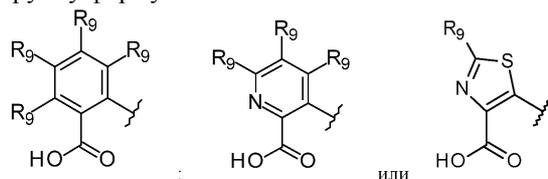
причем каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил. Предпочтительно R_3 представляет собой -H или метил, R_4 представляет собой -H, R_6 представляет собой -H или галоген, R_5 представляет собой -H, галоген, метил или трифторметил, а каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, метил или трифторметил.

В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R_7 представляет собой -CN, метил или трифторметил, каждый из R_8 , и R представляет собой -H, а R_1 представляет собой группу формулы:



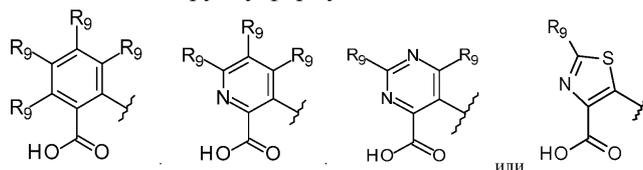
причем каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -галогеналкил или C_3 - C_5 -циклоалкил; более предпочтительно R_7 представляет собой метил, каждый из R_8 и R представляет собой -H, а каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, метил, трифторметил или циклопропил.

В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R_7 представляет собой -CN, метил или трифторметил, каждый из R_8 , и R представляет собой -H, а R_1 представляет собой группу формулы:

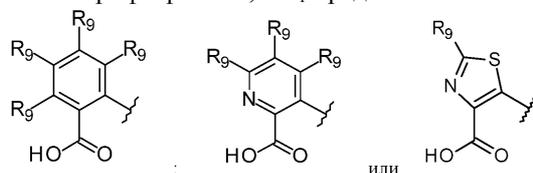


причем каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил; более предпочтительно R_7 представляет собой метил, каждый из R_8 и R представляет собой -H, а каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, метил или трифторметил.

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:

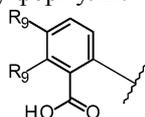


причем каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -галогеналкил или C_3 - C_5 -циклоалкил; более предпочтительно R_3 представляет собой -H, метил или трифторметил, R_4 представляет собой -H или галоген, R_6 представляет собой -H или галоген, каждый из R_8 и R представляет 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, трифторметил или циклопропил. 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_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, а R_1 представляет собой группу формулы:

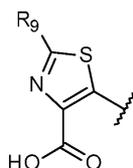


причем каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил; более предпочтительно R_3 представляет собой -H или метил, каждый из R_4 , R_6 , R_8 и R представляет собой -H, R_5 представляет собой -H, галоген, метил или трифторметил, R_7 представляет собой метил, а каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, метил или трифторметил.

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:

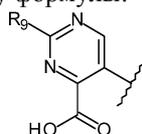


причем каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -



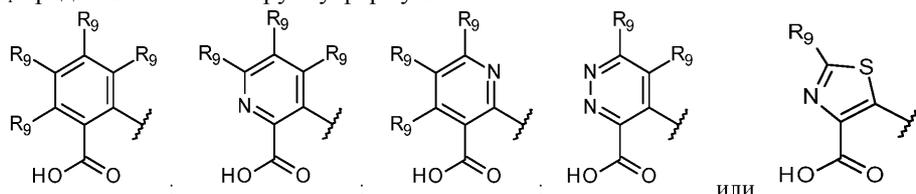
причем R_9 представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил; предпочтительно R_3 представляет собой -H или метил, каждый из R_4 , R_6 , R_8 и R представляет собой -H, R_5 представляет собой -H, галоген, метил или трифторметил, R_7 представляет собой метил, а R_9 представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил.

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:

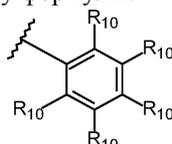


причем R_9 представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -галогеналкил или C_3 - C_5 -циклоалкил; предпочтительно R_3 представляет собой -H, метил или трифторметил, R_4 представляет собой -H или галоген, R_6 представляет собой -H или галоген, каждый из R_8 и R представляет собой -H, R_5 представляет собой -H, галоген, метил или трифторметил, R_7 представляет собой метил, а R_9 представляет собой -H, галоген, метил, трифторметил или циклопропил.

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

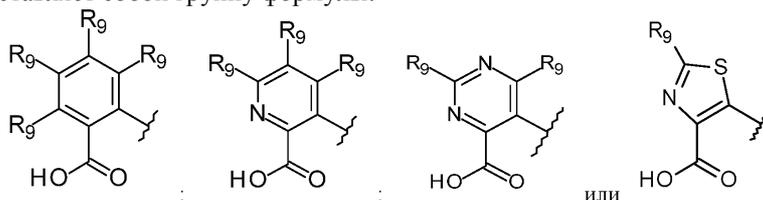


причем каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил, а R_2 представляет собой группу формулы:

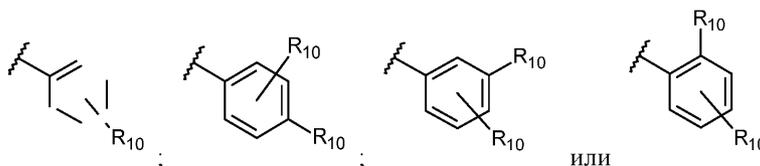


причем каждый R_{10} независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}-CO_2R_{11}$, необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный C_3 - C_5 -циклоалкил,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

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

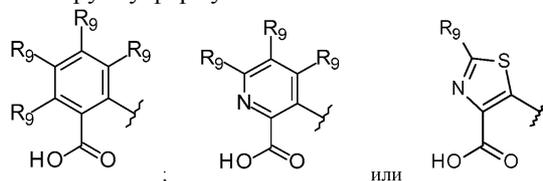


причем каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси или C_3 - C_5 -циклоалкил, а R_2 представляет собой группу формулы:

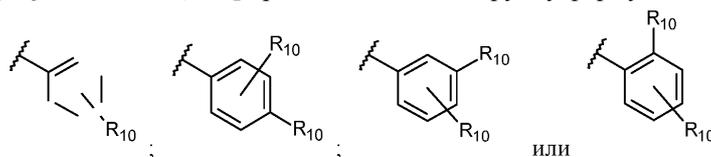


Предпочтительно каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -галогеналкил или C_3 - C_5 -циклоалкил. Наиболее предпочтительно каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, метил, трифторметил или циклопропил. Предпочтительно каждый R_{10} независимо представляет 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.

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

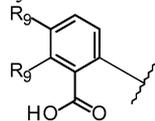


причем каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси или C_3 - C_5 -циклоалкил, а R_2 представляет собой группу формулы:

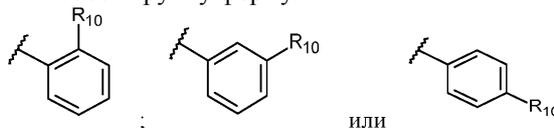


Предпочтительно каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил. Наиболее предпочтительно каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, метил или трифторметил. Предпочтительно каждый R_{10} независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C_1 - 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.

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



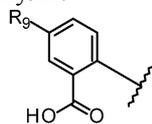
причем каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил, а R_2 представляет собой группу формулы:



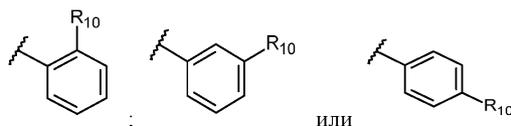
Предпочтительно каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, метил или трифторметил. Предпочтительно каждый R_{10} независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}-CO_2R_{11}$, 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

ный 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 $-CN$.

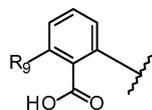
В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R_1 представляет собой группу формулы:



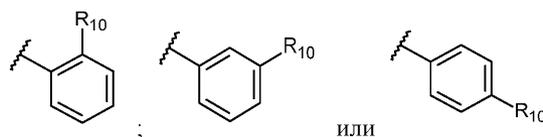
причем R_9 представляет собой $-H$, галоген или C_1 - C_3 -галогеналкил, а R_2 представляет собой группу формулы:



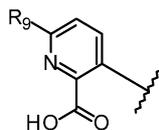
Предпочтительно R_9 представляет собой $-H$ или трифторметил. Предпочтительно каждый R_{10} независимо представляет собой $-H$, $-CN$, галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}-CO_2R_{11}$, необязательно 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 $-CN$. В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R_1 представляет собой группу формулы:



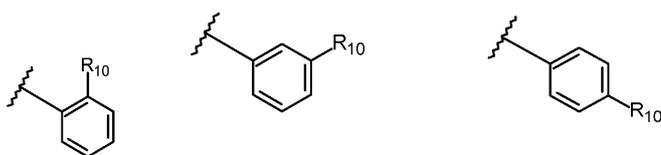
причем R_9 представляет собой $-H$, галоген или C_1 - C_3 -галогеналкил, а R_2 представляет собой группу формулы:



Предпочтительно R_9 представляет собой $-H$ или галоген. Предпочтительно 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 $-CN$. 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, а R_2 представляет собой группу формулы:



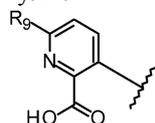
;

или

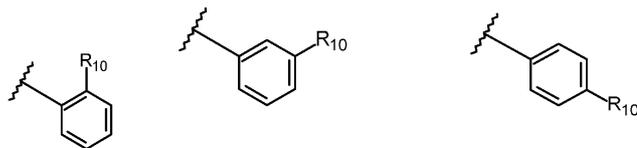
;

предпочтительно R_9 представляет собой -H, галоген, метил, трифторметил или циклопропил. Предпочтительно 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.

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 галоген или C_1 - C_3 -галогеналкил, а R_2 представляет собой группу формулы:



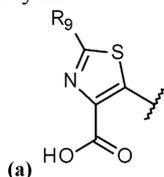
;

или

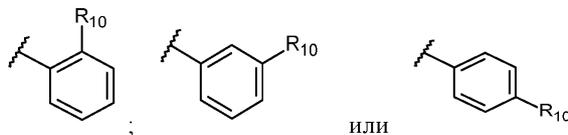
;

предпочтительно R_9 представляет собой галоген или трифторметил. Более предпочтительно R_9 представляет собой хлор или трифторметил. Предпочтительно 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.

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:



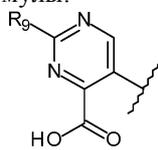
;

или

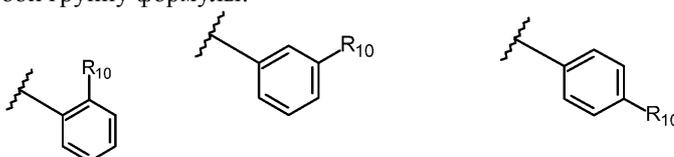
Предпочтительно каждый R_{10} независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}-CO_2R_{11}$, необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный C_3 - C_5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

ный 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 $-CN$.

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



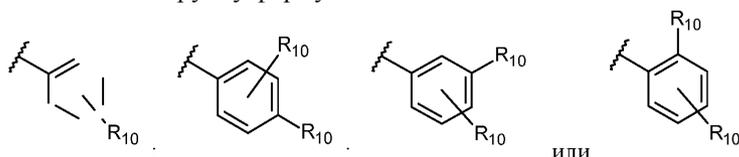
причем R_9 представляет собой $-H$, галоген, C_1-C_3 -алкил, C_1-C_3 -галогеналкил или C_3-C_5 -циклоалкил, а R_2 представляет собой группу формулы:



или

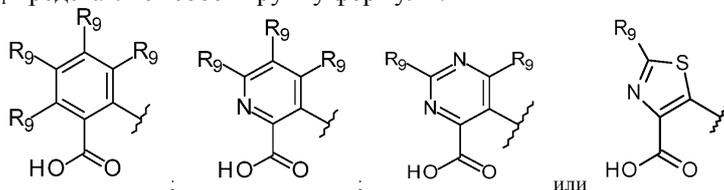
предпочтительно R_9 представляет собой $-H$, галоген, метил, трифторметил или циклопропил. Предпочтительно каждый R_{10} независимо представляет собой $-H$, $-CN$, галоген, C_1-C_6 -галогеналкил, C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_6 -галогеналкокси, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}-CO_2R_{11}$, 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 $-CN$.

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



или

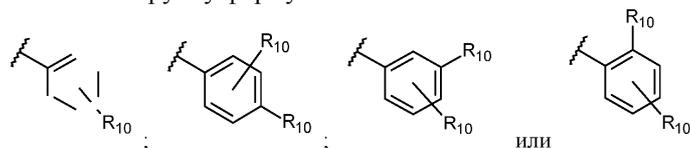
R_3 представляет собой $-H$, $-CN$, C_1-C_3 -алкил или C_1-C_3 -галогеналкил, R_4 представляет собой $-H$ или галоген, R_6 представляет собой $-H$ или галоген, R_5 представляет собой $-H$, галоген, C_1-C_3 -алкил или C_1-C_3 -галогеналкил, а R_1 представляет собой группу формулы:



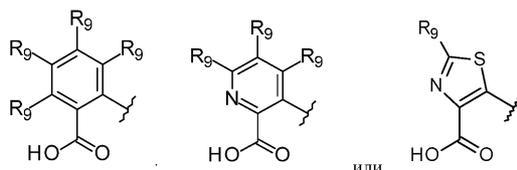
причем каждый R_9 независимо представляет собой $-H$, галоген, C_1-C_3 -алкил, C_1-C_3 -галогеналкил или C_3-C_5 -циклоалкил. Предпочтительно R_3 представляет собой $-H$, метил или трифторметил, R_4 представляет собой $-H$ или галоген, R_6 представляет собой $-H$ или галоген, R_5 представляет собой $-H$,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

телями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C₁-C₃-алкила, C₁-C₃-галогеналкила, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-галогеналкокси, -NR₁₁R₁₁, -OH или -CN.

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

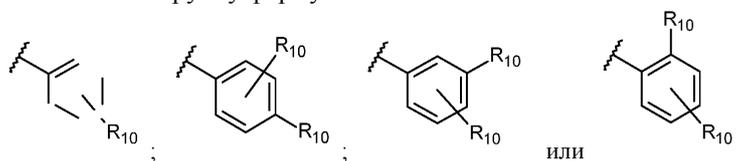


R₃ представляет собой -H, -CN или C₁-C₃-алкил, R₄ представляет собой -H, R₆ представляет собой -H или галоген, R₅ представляет собой -H, галоген, C₁-C₃-алкил или C₁-C₃-галогеналкил, а R₁ представляет собой группу формулы:

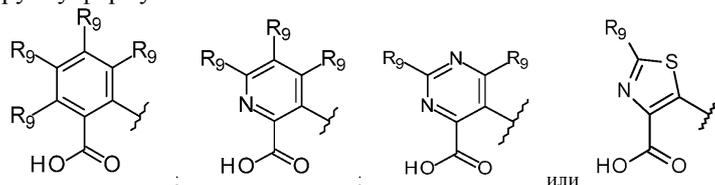


причем каждый R₉ независимо представляет собой -H, галоген или C₁-C₃-галогеналкил. Предпочтительно R₃ представляет собой -H или метил, каждый из R₄ и R₆ представляет собой -H, R₅ представляет собой -H, галоген, метил или трифторметил, а каждый R₉ независимо представляет собой -H, галоген, метил или трифторметил. Предпочтительно каждый R₁₀ независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C₁-C₆-галогеналкил, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, -SO₂R₁₁, -CONR₁₁R₁₁, -NR₁₁R₁₁, -NR₁₁-CO₂R₁₁, необязательно замещенный C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный C₃-C₅-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 C₁-C₆-алкил необязательно замещен -CN, -OH или C₁-C₃-алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C₃-C₅-циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C₁-C₃-алкила, C₁-C₃-галогеналкила, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-галогеналкокси, -NR₁₁R₁₁, -OH или -CN.

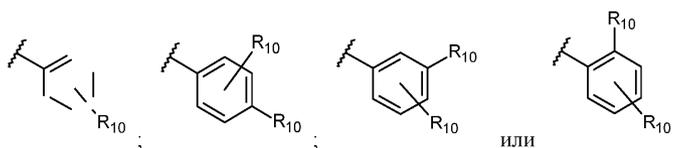
В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R₂ представляет собой группу формулы:



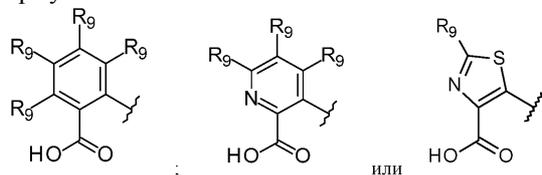
R₇ представляет собой -CN, метил или трифторметил, каждый из R₈ и R представляет собой -H, а R₁ представляет собой группу формулы:



причем каждый R₉ независимо представляет собой -H, галоген, метил, C₁-C₃-галогеналкил или циклопропил. Предпочтительно каждый R₁₀ независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C₁-C₆-галогеналкил, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, -SO₂R₁₁, -CONR₁₁R₁₁, -NR₁₁R₁₁, -NR₁₁-CO₂R₁₁, необязательно замещенный C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный C₃-C₅-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 C₁-C₆-алкил необязательно замещен -CN, -OH или C₁-C₃-алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C₃-C₅-циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C₁-C₃-алкила, C₁-C₃-галогеналкила, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-галогеналкокси, -NR₁₁R₁₁, -OH или -CN. В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R₂ представляет собой группу формулы:

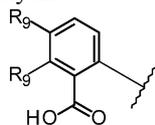


R_7 представляет собой -CN, метил или трифторметил, каждый из R_8 и R представляет собой -H, а R_1 представляет собой группу формулы:

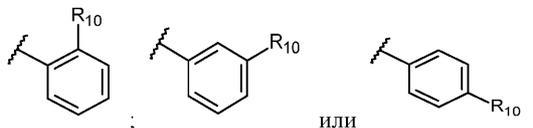


причем каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, метил или C_1 - C_3 -галогеналкил. Предпочтительно каждый R_{10} независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}-CO_2R_{11}$, 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.

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

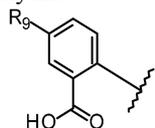


причем каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, метил или трифторметил, R_2 представляет собой группу формулы:

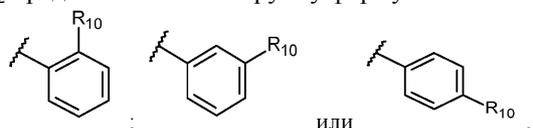


R_7 представляет собой C_1 - C_3 -алкил (предпочтительно метил), а каждый R_8 и R представляет собой -H. Предпочтительно каждый R_{10} независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}-CO_2R_{11}$, 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.

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

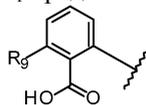


причем R_9 представляет собой -H, галоген или трифторметил (предпочтительно R_9 представляет собой -H или трифторметил), R_2 представляет собой группу формулы:

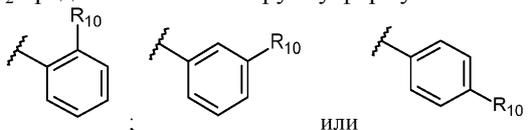


R_7 представляет собой C_1 - C_3 -алкил (предпочтительно метил), а каждый R_8 и R представляет собой -H. Предпочтительно каждый R_{10} независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил,

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 $-CN$. В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R_1 представляет собой группу формулы:

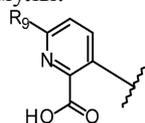


причем R_9 представляет собой $-H$, галоген или C_1 - C_3 -галогеналкил (предпочтительно R_9 представляет собой $-H$ или галоген), R_2 представляет собой группу формулы:

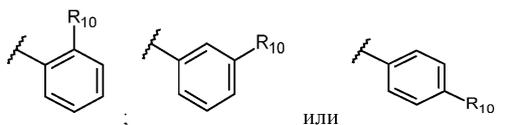


R_7 представляет собой C_1 - C_3 -алкил (предпочтительно метил), а каждый R_8 и R представляет собой $-H$. Предпочтительно каждый R_{10} независимо представляет собой $-H$, $-CN$, галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}-CO_2R_{11}$, 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 $-CN$.

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

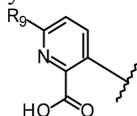


причем R_9 представляет собой $-H$, галоген, метил, трифторметил или циклопропил, R_2 представляет собой группу формулы:



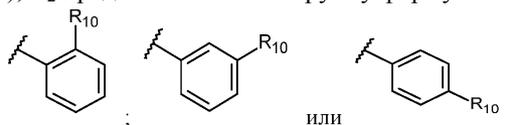
R_7 представляет собой C_1 - C_3 -алкил (предпочтительно метил), а каждый R_8 и R представляет собой $-H$. Предпочтительно каждый R_{10} независимо представляет собой $-H$, $-CN$, галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}-CO_2R_{11}$, 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 $-CN$.

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



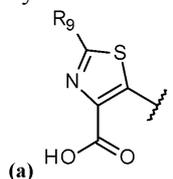
причем R_9 представляет собой $-H$, галоген или трифторметил (предпочтительно R_9 представляет со-

бой галоген или трифторметил), R_2 представляет собой группу формулы:

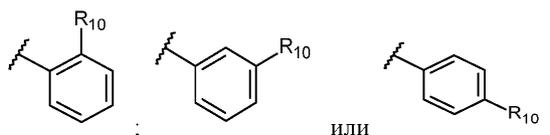


R_7 представляет собой C_1 - C_3 -алкил (предпочтительно метил), а каждый R_8 и R представляет собой -H. Предпочтительно каждый R_{10} независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}-CO_2R_{11}$, 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.

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

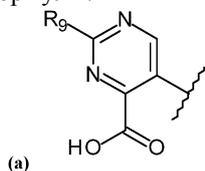


причем R_9 представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил, R_2 представляет собой группу формулы:

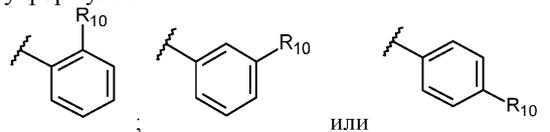


R_7 представляет собой C_1 - C_3 -алкил (предпочтительно метил), а каждый R_8 и R представляет собой -H. Предпочтительно каждый R_{10} независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}-CO_2R_{11}$, 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.

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



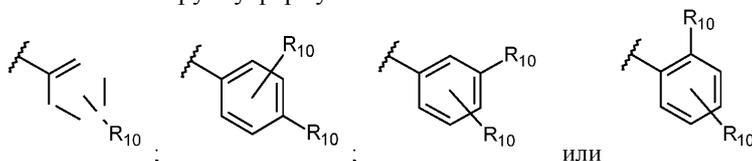
причем R_9 представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -галогеналкил или C_3 - C_5 -циклоалкил, R_2 представляет собой группу формулы:



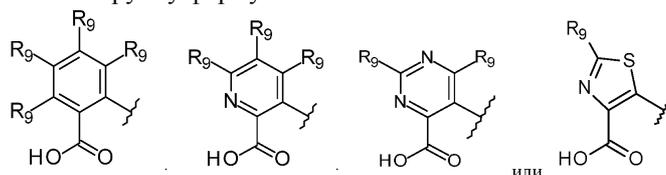
R_7 представляет собой C_1 - C_3 -алкил (предпочтительно метил), а каждый R_8 и R представляет собой -H. Предпочтительно каждый R_{10} независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}-CO_2R_{11}$, 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 заме-

шен -CN, -ОН 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, $-NR_{11}R_{11}$, -ОН или -CN.

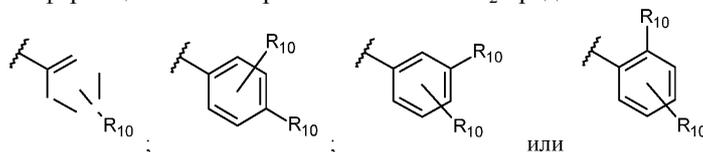
В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R_2 представляет собой группу формулы:



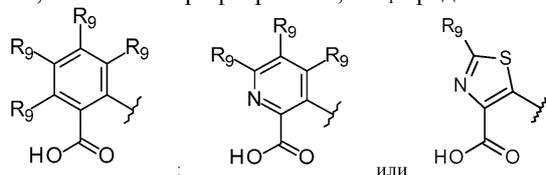
R_3 представляет собой -H, -CN, C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил, R_4 представляет собой -H или галоген, каждый R_8 и R представляет собой -H, R_5 представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил, R_6 представляет собой H или галоген, R_7 представляет собой -CN, метил или трифторметил, а R_1 представляет собой группу формулы:



причем каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, метил, C_1 - C_3 -галогеналкил или циклопропил. Предпочтительно 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, -ОН 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, $-NR_{11}R_{11}$, -ОН или -CN. В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R_2 представляет собой группу формулы:

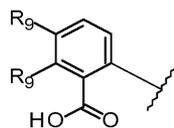


R_3 представляет собой -H, -CN или C_1 - C_3 -алкил, каждый из R_4 , R_8 и R представляет собой -H, R_5 представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил, R_6 представляет собой -H или галоген, R_7 представляет собой -CN, метил или трифторметил, а R_1 представляет собой группу формулы:

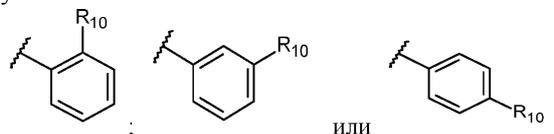


причем каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, метил или C_1 - C_3 -галогеналкил. Предпочтительно каждый R_{10} независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}-CO_2R_{11}$, 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, -ОН 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, $-NR_{11}R_{11}$, -ОН или -CN.

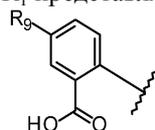
В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R_1 представляет собой группу формулы:



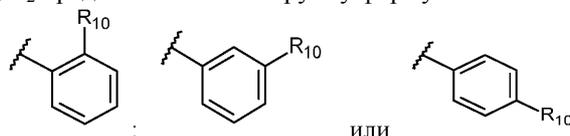
причем каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, метил или трифторметил, R_2 представляет собой группу формулы:



R_3 представляет собой -H, метил или трифторметил, R_4 представляет собой -H или галоген, каждый из R_8 и R представляет собой -H, 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). Предпочтительно 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. В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R_1 представляет собой группу формулы:

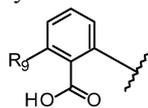


причем R_9 представляет собой -H, галоген или трифторметил (предпочтительно R_9 представляет собой -H или трифторметил), R_2 представляет собой группу формулы:

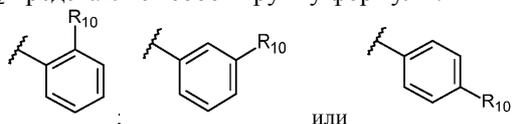


R_3 представляет собой -H или метил, каждый R_4 , R_8 и R представляет собой -H, R_5 представляет собой -H, галоген, метил или трифторметил, R_6 представляет собой -H или галоген, а R_7 представляет собой C_1 - C_3 -алкил (предпочтительно метил). Предпочтительно каждый R_{10} независимо представляет 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.

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



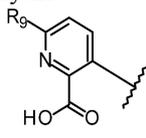
причем R_9 представляет собой -H, галоген или C_1 - C_3 -галогеналкил (предпочтительно R_9 представляет собой -H или галоген), R_2 представляет собой группу формулы:



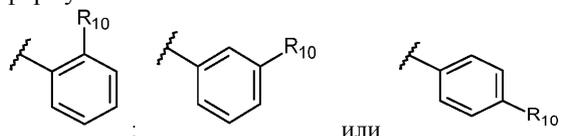
R_3 представляет собой -H или метил, каждый R_4 , R_8 и R представляет собой -H, R_5 представляет собой -H, галоген, метил или трифторметил, R_6 представляет собой -H или галоген, а R_7 представляет собой

C₁-C₃-алкил (предпочтительно метил). Предпочтительно каждый R₁₀ независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C₁-C₆-галогеналкил, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, -SO₂R₁₁, -CONR₁₁R₁₁, -NR₁₁R₁₁, -NR₁₁-CO₂R₁₁, необязательно замещенный C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный C₃-C₅-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 C₁-C₆-алкил необязательно замещен -CN, -OH или C₁-C₃-алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C₃-C₅-циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C₁-C₃-алкила, C₁-C₃-галогеналкила, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-галогеналкокси, -NR₁₁R₁₁, -OH или -CN.

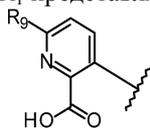
В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R₁ представляет собой группу формулы:



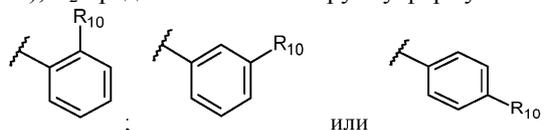
причем R₉ независимо представляет собой -H, галоген, метил, трифторметил или циклопропил, R₂ представляет собой группу формулы:



R₃ представляет собой -H, метил или трифторметил, R₄ представляет собой -H или галоген, каждый из R₈ и R представляет собой -H, R₅ представляет собой -H, галоген, метил или трифторметил, R₆ представляет собой -H или галоген, а R₇ представляет собой C₁-C₃-алкил (предпочтительно метил). Предпочтительно каждый R₁₀ независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C₁-C₆-галогеналкил, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, -SO₂R₁₁, -CONR₁₁R₁₁, -NR₁₁R₁₁, -NR₁₁-CO₂R₁₁, необязательно замещенный C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный C₃-C₅-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 C₁-C₆-алкил необязательно замещен -CN, -OH или C₁-C₃-алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C₃-C₅-циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C₁-C₃-алкила, C₁-C₃-галогеналкила, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-галогеналкокси, -NR₁₁R₁₁, -OH или -CN. В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R₁ представляет собой группу формулы:

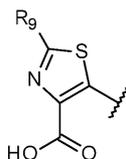


причем R₉ представляет собой -H, галоген или трифторметил (предпочтительно R₉ представляет собой галоген или трифторметил), R₂ представляет собой группу формулы:

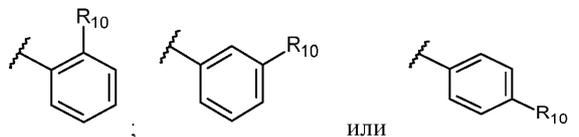


R₃ представляет собой -H или метил, каждый R₄, R₈ и R представляет собой -H, R₅ представляет собой -H, галоген, метил или трифторметил, R₆ представляет собой -H или галоген, а R₇ представляет собой C₁-C₃-алкил (предпочтительно метил). Предпочтительно каждый R₁₀ независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C₁-C₆-галогеналкил, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, -SO₂R₁₁, -CONR₁₁R₁₁, -NR₁₁R₁₁, -NR₁₁-CO₂R₁₁, необязательно замещенный C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный C₃-C₅-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 C₁-C₆-алкил необязательно замещен -CN, -OH или C₁-C₃-алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C₃-C₅-циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C₁-C₃-алкила, C₁-C₃-галогеналкила, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-галогеналкокси, -NR₁₁R₁₁, -OH или -CN.

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

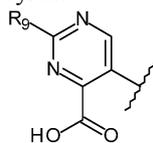


причем R_9 представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил, R_2 представляет собой группу формулы:

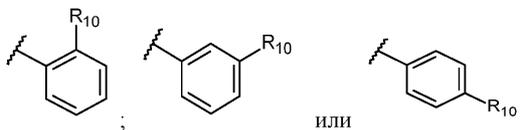


R_3 представляет собой -H или метил, каждый R_4 , R_8 и R представляет собой -H, R_5 представляет собой -H, галоген, метил или трифторметил, R_6 представляет собой -H или галоген, а R_7 представляет собой C_1 - C_3 -алкил (предпочтительно метил). Предпочтительно каждый R_{10} независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}-CO_2R_{11}$, обязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил, обязательно замещенный C_3 - C_5 -циклоалкил, обязательно замещенный гетероцикл, выбранный из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, обязательно замещенный фенил или обязательно замещенный гетероарил, выбранный из пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом обязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил обязательно замещен -CN, -OH или C_1 - C_3 -алкокси; при этом каждый из обязательно замещенного C_3 - C_5 -циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила обязательно 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.

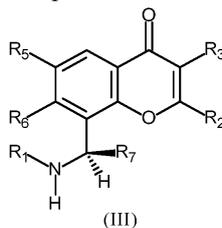
В еще одном дополнительном соединении формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемых солях R_1 представляет собой группу формулы:



причем R_9 представляет собой -H, галоген, метил, трифторметил или циклопропил, R_2 представляет собой группу формулы:



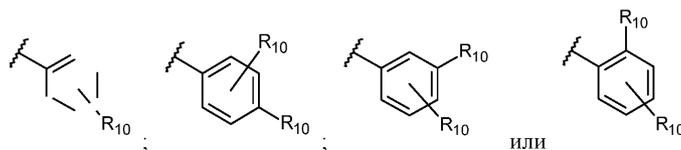
R_3 представляет собой -H, метил или трифторметил, R_4 представляет собой -H или галоген, каждый из R_8 и R представляет собой -H, R_5 представляет собой -H, галоген, метил или трифторметил, R_6 представляет собой -H или галоген, а R_7 представляет собой C_1 - C_3 -алкил (предпочтительно метил). Предпочтительно каждый R_{10} независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}-CO_2R_{11}$, обязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил, обязательно замещенный C_3 - C_5 -циклоалкил, обязательно замещенный гетероцикл, выбранный из пирролидина, пирролидинона, пиперидина или морфолина, обязательно замещенный фенил или обязательно замещенный гетероарил, выбранный из пиразола, изоксазола, изотиазола, имидазола, оксазола или тиазола; при этом обязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил обязательно замещен -CN, -OH или C_1 - C_3 -алкокси; при этом каждый из обязательно замещенного C_3 - C_5 -циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила обязательно 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. В дополнительном аспекте соединения формулы (I) или (II) имеют формулу (III) или ее фармацевтически приемлемые соли:



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

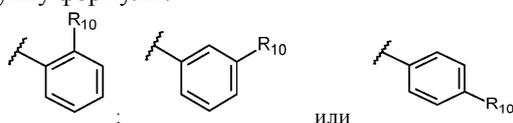
В соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях R_2 представляет собой

группу формулы:



Предпочтительно 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.

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



Предпочтительно 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.

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;

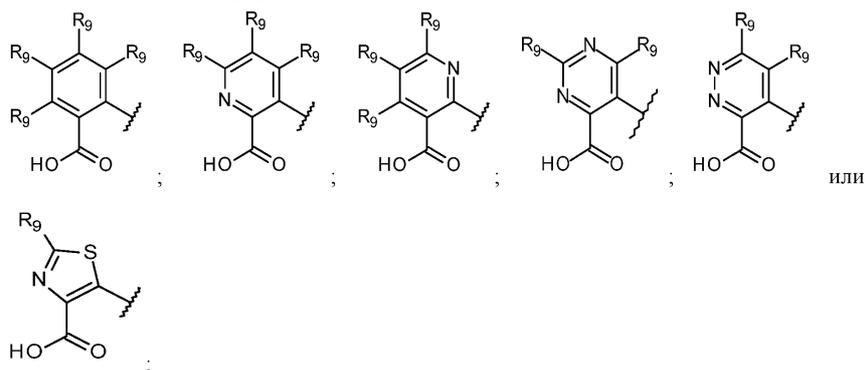
предпочтительно R_3 представляет собой -H, -CN или C_1 - C_3 -алкил; более предпочтительно R_3 представляет собой -H или метил.

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.

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.

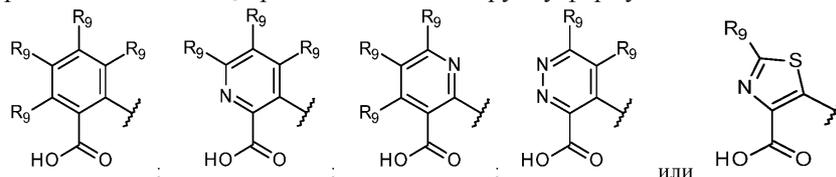
В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях R_7 представляет собой -CN, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -галогеналкил; предпочтительно R_7 представляет собой -N, C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил; более предпочтительно R_7 представляет собой -CN, метил или трифторметил.

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



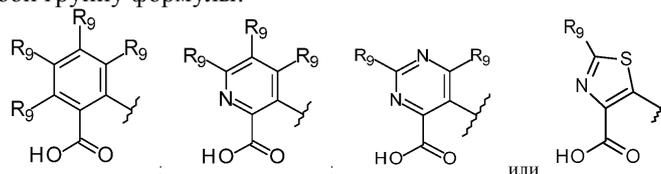
причем каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -галогеналкил

или C₃-C₅-циклоалкил; предпочтительно каждый R₉ независимо представляет собой -H, галоген, метил, трифторметил или циклопропил. В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях R₁ представляет собой группу формулы:



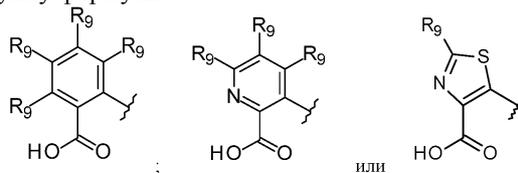
причем каждый R₉ независимо представляет собой -H, галоген, C₁-C₃-алкил или C₁-C₃-галогеналкил; предпочтительно каждый R₉ независимо представляет собой -H, галоген, метил или трифторметил.

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

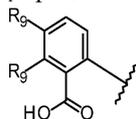


Причем каждый R₉ независимо представляет собой -H, галоген, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкил, C₁-C₆-алкокси или C₃-C₅-циклоалкил. Предпочтительно каждый R₉ независимо представляет собой -H, галоген, C₁-C₃-алкил, C₁-C₃-галогеналкил или C₃-C₅-циклоалкил. Более предпочтительно каждый R₉ независимо представляет собой -H, галоген, метил, трифторметил или циклопропил.

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

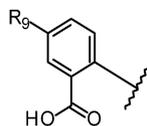


причем каждый R₉ независимо представляет собой -H, галоген, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкил, C₁-C₆-алкокси или C₃-C₅-циклоалкил. Предпочтительно каждый R₉ независимо представляет собой -H, галоген, C₁-C₃-алкил или C₁-C₃-галогеналкил. Более предпочтительно каждый R₉ независимо представляет собой -H, галоген, метил или трифторметил. В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях R₁ представляет собой группу формулы:



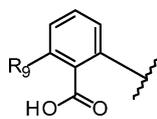
причем каждый R₉ независимо представляет собой -H, галоген, C₁-C₃-алкил или C₁-C₃-галогеналкил. Предпочтительно каждый R₉ независимо представляет собой -H, галоген, метил или трифторметил.

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



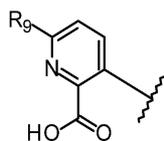
причем R₉ представляет собой -H, галоген или C₁-C₃-галогеналкил. Предпочтительно R₉ представляет собой -H или трифторметил.

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



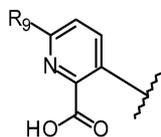
причем R₉ представляет собой -H, галоген или C₁-C₃-галогеналкил. Предпочтительно R₉ представляет собой -H или галоген. Более предпочтительно R₉ представляет собой -H или фтор.

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

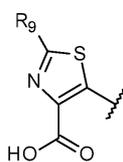


причем R_9 представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -галогеналкил или C_3 - C_5 -циклоалкил. Предпочтительно R_9 представляет собой -H, галоген, метил, трифторметил или циклопропил.

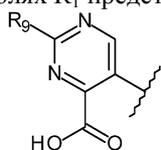
В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях R_1 представляет собой группу формулы:



причем R_9 представляет собой -H, галоген или C_1 - C_3 -галогеналкил. Предпочтительно R_9 представляет собой галоген или трифторметил. Более предпочтительно R_9 представляет собой хлор или трифторметил. В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях R_1 представляет собой группу формулы:



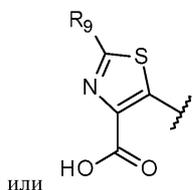
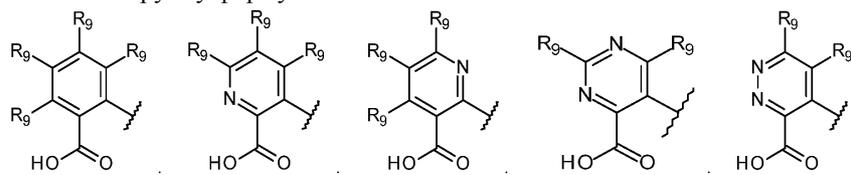
причем R_9 представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил. Предпочтительно R_9 представляет собой -H, метил или трифторметил. В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях R_1 представляет собой группу формулы:



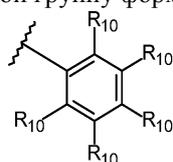
причем R_9 представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -галогеналкил или C_3 - C_5 -циклоалкил. Предпочтительно R_9 представляет собой -H, галоген, метил, трифторметил или циклопропил.

В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях каждый R_9 независимо представляет собой H, галоген, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -галогеналкил или C_3 - C_5 -циклоалкил.

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



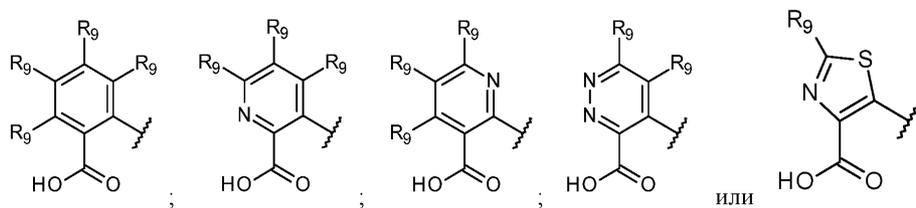
причем каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -галогеналкил или C_3 - C_5 -циклоалкил, а R_2 представляет собой группу формулы:



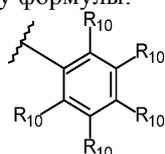
причем каждый R_{10} независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}-CO_2R_{11}$, необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный C_3 - C_5 -циклоалкил,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

бранный 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.

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

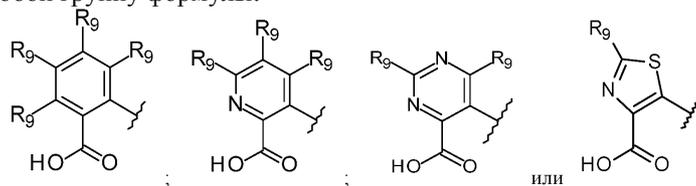


причем каждый R_9 независимо представляет собой $-H$, галоген, C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил, а R_2 представляет собой группу формулы:

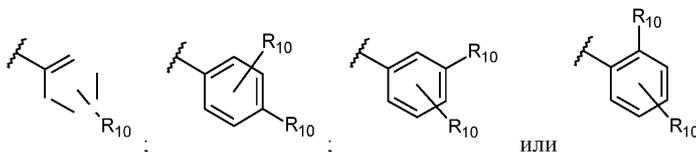


причем каждый R_{10} независимо представляет собой $-H$, $-CN$, галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}-CO_2R_{11}$, необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный C_3 - C_5 -циклоалкил,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

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



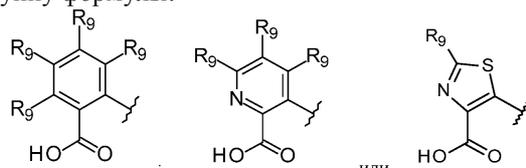
причем каждый R_9 независимо представляет собой $-H$, галоген, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси или C_3 - C_5 -циклоалкил, а R_2 представляет собой группу формулы:



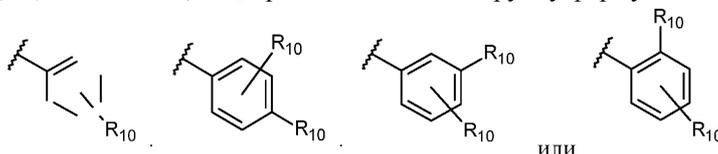
Предпочтительно каждый R_9 независимо представляет собой $-H$, галоген, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -галогеналкил или C_3 - C_5 -циклоалкил. Наиболее предпочтительно каждый R_9 независимо представляет собой $-H$, галоген, метил, трифторметил или циклопропил. Предпочтительно каждый R_{10} независимо представляет 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 $-CN$.

В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых со-

лях R_1 представляет собой группу формулы:

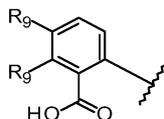


причем каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси или C_3 - C_5 -циклоалкил, а R_2 представляет собой группу формулы:

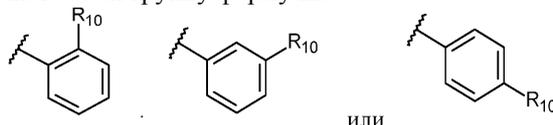


Предпочтительно каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил. Наиболее предпочтительно каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, метил или трифторметил. Предпочтительно каждый R_{10} независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C_1 - 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.

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

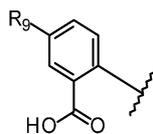


причем каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил, а R_2 представляет собой группу формулы:

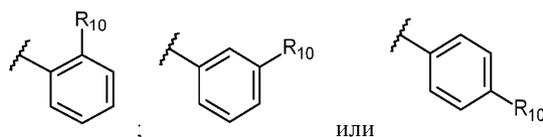


Предпочтительно каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, метил или трифторметил. Предпочтительно каждый R_{10} независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}-CO_2R_{11}$, 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.

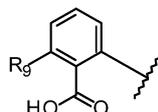
В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях R_1 представляет собой группу формулы:



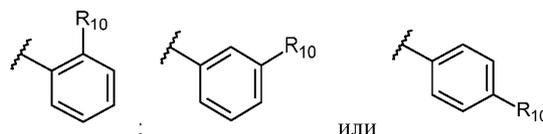
причем R_9 представляет собой -H, галоген или C_1 - C_3 -галогеналкил, а R_2 представляет собой группу формулы:



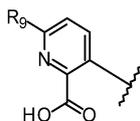
Предпочтительно R_9 представляет собой -H или трифторметил. Предпочтительно каждый R_{10} независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}-CO_2R_{11}$, необязательно замещенный 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. В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях R_1 представляет собой группу формулы:



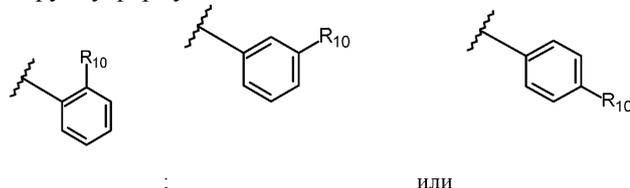
причем R_9 представляет собой -H, галоген или C_1 - C_3 -галогеналкил, а R_2 представляет собой группу формулы:



Предпочтительно R_9 представляет собой -H или галоген. Предпочтительно 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. В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях R_1 представляет собой группу формулы:



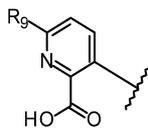
причем R_9 представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -галогеналкил или C_3 - C_5 -циклоалкил, а R_2 представляет собой группу формулы:



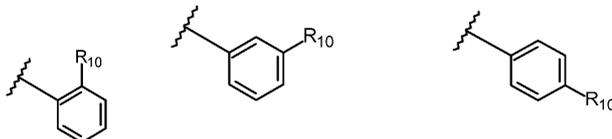
предпочтительно R_9 представляет собой -H, галоген, метил, трифторметил или циклопропил. Предпочтительно каждый R_{10} независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}-CO_2R_{11}$, 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 $-CN$.

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



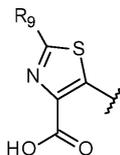
причем R_9 представляет собой галоген или C_1 - C_3 -галогеналкил, а R_2 представляет собой группу формулы:



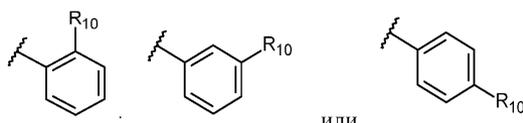
или

предпочтительно R_9 представляет собой галоген или трифторметил. Более предпочтительно R_9 представляет собой хлор или трифторметил. Предпочтительно 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 $-CN$.

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



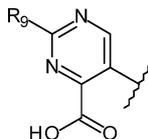
причем R_9 представляет собой $-H$, галоген, C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил, а R_2 представляет собой группу формулы:



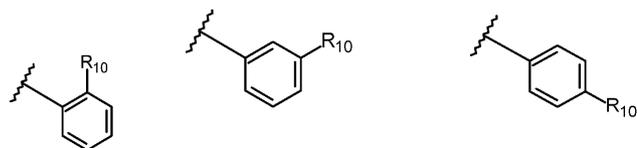
или

Предпочтительно 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 $-CN$.

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



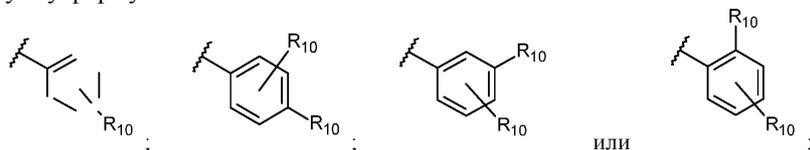
причем R_9 представляет собой $-H$, галоген, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -галогеналкил или C_3 - C_5 -циклоалкил, а R_2 представляет собой группу формулы:



или

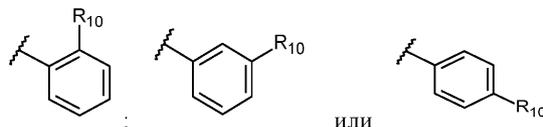
предпочтительно R_9 представляет собой -H, галоген, метил, трифторметил или циклопропил. Предпочтительно каждый R_{10} независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}-CO_2R_{11}$, 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.

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), R_5 представляет собой -H, галоген, C_1 - C_6 -алкил или C_1 - C_6 -галогеналкил, R_6 представляет собой -H или галоген, R_7 представляет собой -CN, метил или трифторметил, а R_2 представляет собой группу формулы:



или

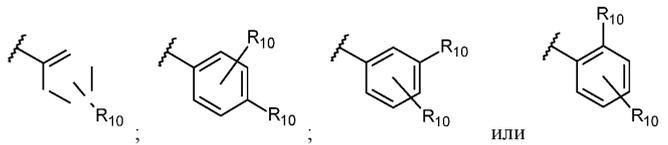
более предпочтительно R_3 представляет собой -H или метил, R_5 представляет собой -H, галоген, метил или трифторметил, R_6 представляет собой -H, R_7 представляет собой метил, а R_2 представляет собой группу формулы:



или

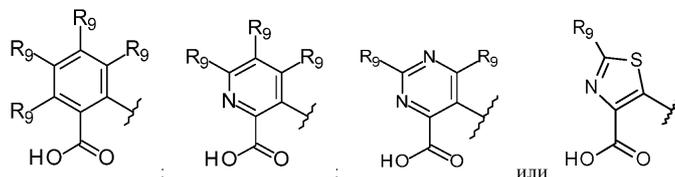
Предпочтительно каждый R_{10} независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}-CO_2R_{11}$, необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный C_3 - C_5 -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.

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



или

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:

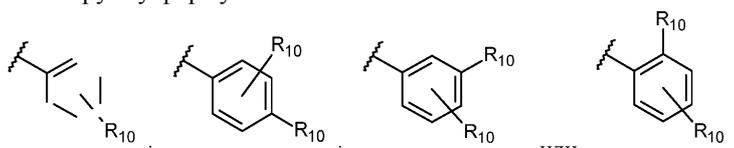


или

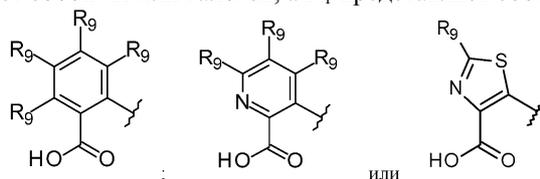
причем каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -галогеналкил

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. Предпочтительно 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.

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

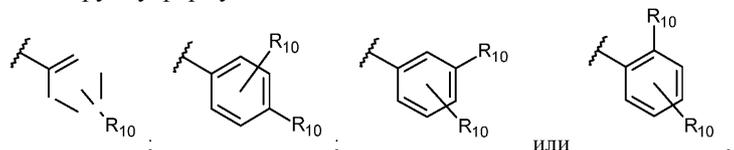


R_3 представляет собой -H, -CN, C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил (предпочтительно R_3 представляет собой -H, -CN или C_1 - C_3 -алкил), R_5 представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил, R_6 представляет собой -H или галоген, а R_1 представляет собой группу формулы:

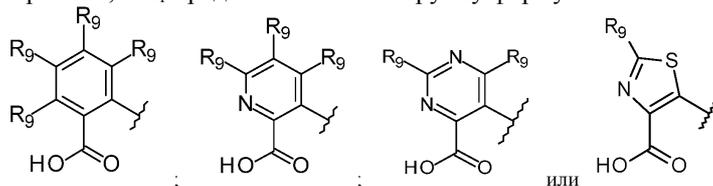


причем каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил. Более предпочтительно R_3 представляет собой -H или метил, R_5 представляет собой -H, галоген, метил или трифторметил, R_6 представляет собой -H или галоген, а каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, метил или трифторметил. Предпочтительно 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.

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



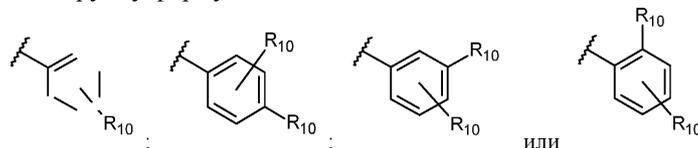
R_3 представляет собой -H, -CN, C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил, R_5 представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил, R_6 представляет собой -H или галоген, R_7 представляет собой -CN, метил или трифторметил, а R_1 представляет собой группу формулы:



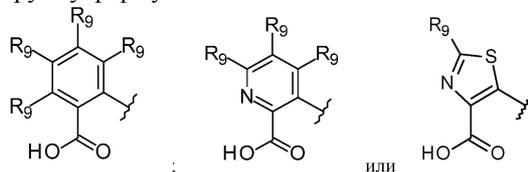
причем каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -галогеналкил или C_3 - C_5 -циклоалкил. Предпочтительно каждый R_{10} независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -галогеналкокси, $-SO_2R_{11}$, $-CONR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}R_{11}$, $-NR_{11}-CO_2R_{11}$,

необязательно замещенный C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный C₃-C₅-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 C₁-C₆-алкил необязательно замещен -CN, -ОН или C₁-C₃-алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C₃-C₅-циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C₁-C₃-алкила, C₁-C₃-галогеналкила, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-галогеналкокси, -NR₁₁R₁₁, -ОН или -CN.

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

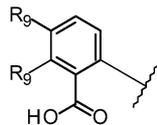


R₃ представляет собой -H, -CN, C₁-C₃-алкил или C₁-C₃-галогеналкил (предпочтительно R₃ представляет собой -H, -CN или C₁-C₃-алкил), R₅ представляет собой -H, галоген, C₁-C₃-алкил или C₁-C₃-галогеналкил, R₆ представляет собой -H или галоген, R₇ представляет собой -CN, метил или трифторметил, а R₁ представляет собой группу формулы:

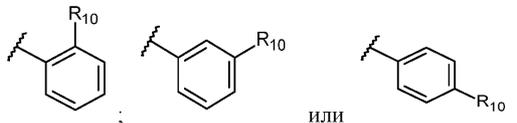


причем каждый R₉ независимо представляет собой -H, галоген, C₁-C₃-алкил или C₁-C₃-галогеналкил. Предпочтительно каждый R₁₀ независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C₁-C₆-галогеналкил, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, -SO₂R₁₁, -CONR₁₁R₁₁, -NR₁₁R₁₁, -NR₁₁-CO₂R₁₁, необязательно замещенный C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный C₃-C₅-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 C₁-C₆-алкил необязательно замещен -CN, -ОН или C₁-C₃-алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C₃-C₅-циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C₁-C₃-алкила, C₁-C₃-галогеналкила, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-галогеналкокси, -NR₁₁R₁₁, -ОН или -CN.

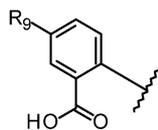
В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях R₁ представляет собой группу формулы:



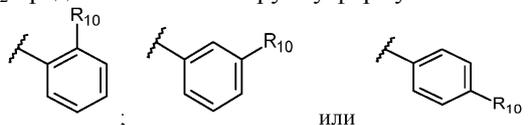
причем каждый R₉ независимо представляет собой -H, галоген, метил или трифторметил, R₂ представляет собой группу формулы:



R₃ представляет собой -H, метил или трифторметил, R₅ представляет собой -H, галоген, метил или трифторметил, R₆ представляет собой -H или галоген, а R₇ представляет собой C₁-C₃-алкил (предпочтительно метил). Предпочтительно каждый R₁₀ независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C₁-C₆-галогеналкил, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкокси, -SO₂R₁₁, -CONR₁₁R₁₁, -NR₁₁R₁₁, -NR₁₁-CO₂R₁₁, необязательно замещенный C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный C₃-C₅-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 C₁-C₆-алкил необязательно замещен -CN, -ОН или C₁-C₃-алкокси; при этом каждый из необязательно замещенного C₃-C₅-циклоалкила, фенила, гетероцикла или гетероарила необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C₁-C₃-алкила, C₁-C₃-галогеналкила, C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-галогеналкокси, -NR₁₁R₁₁, -ОН или -CN. В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях R₁ представляет собой группу формулы:

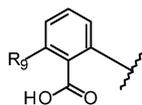


причем R_9 представляет собой -H, галоген или трифторметил (предпочтительно R_9 представляет собой -H или трифторметил), R_2 представляет собой группу формулы:

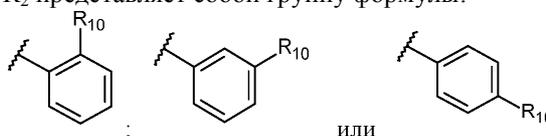


R_3 представляет собой -H или метил, R_5 представляет собой -H, галоген, метил или трифторметил, R_6 представляет собой -H или галоген, а R_7 представляет собой C_1 - C_3 -алкил (предпочтительно метил). Предпочтительно каждый R_{10} независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, 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.

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



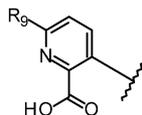
причем R_9 представляет собой -H, галоген или C_1 - C_3 -галогеналкил (предпочтительно R_9 представляет собой -H или галоген), R_2 представляет собой группу формулы:



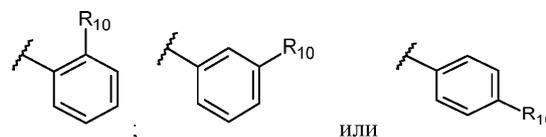
R_3 представляет собой -H или метил, R_5 представляет собой -H, галоген, метил или трифторметил, R_6 представляет собой -H или галоген, а R_7 представляет собой C_1 - C_3 -алкил (предпочтительно метил).

Предпочтительно 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.

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

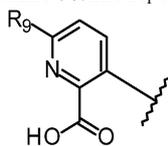


причем R_9 представляет собой -H, галоген, метил, трифторметил или циклопропил, R_2 представляет собой группу формулы:

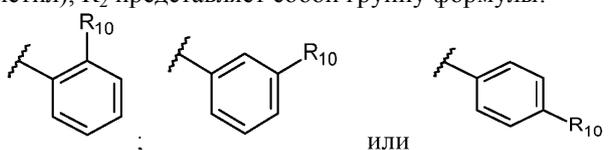


R_3 представляет собой -H, метил или трифторметил, R_5 представляет собой -H, галоген, метил или трифторметил, R_6 представляет собой -H или галоген, а R_7 представляет собой C_1 - C_3 -алкил (предпочти-

тельно метил). Предпочтительно 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. В еще одном дополнительном соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемых солях R_1 представляет собой группу формулы:

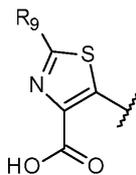


причем R_9 представляет собой -H, галоген или трифторметил (предпочтительно R_9 представляет собой галоген или трифторметил), R_2 представляет собой группу формулы:

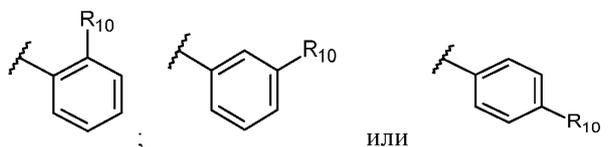


R_3 представляет собой -H или метил, R_5 представляет собой -H, галоген, метил или трифторметил, R_6 представляет собой -H или галоген, а R_7 представляет собой C_1 - C_3 -алкил (предпочтительно метил). Предпочтительно каждый R_{10} независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, 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.

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

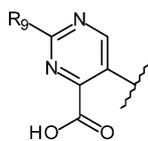


причем R_9 представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил, R_2 представляет собой группу формулы:

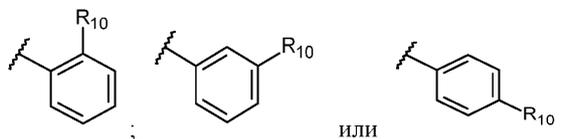


R_3 представляет собой -H или метил, R_5 представляет собой -H, галоген, метил или трифторметил, R_6 представляет собой -H или галоген, а R_7 представляет собой C_1 - C_3 -алкил (предпочтительно метил). Предпочтительно каждый R_{10} независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, 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.

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

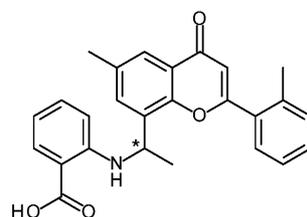
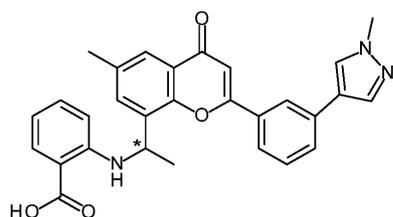
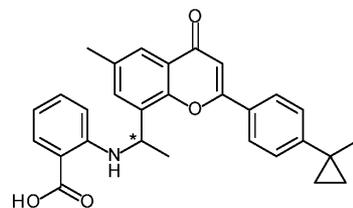
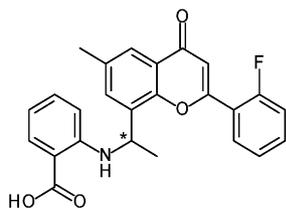
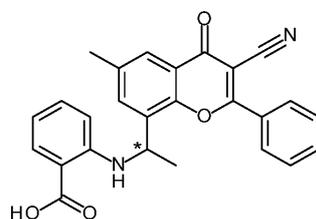
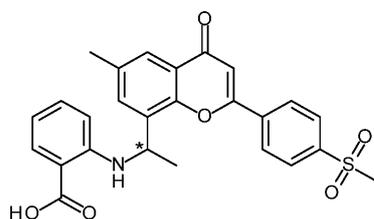
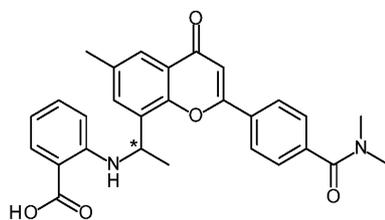
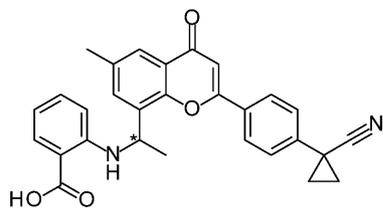
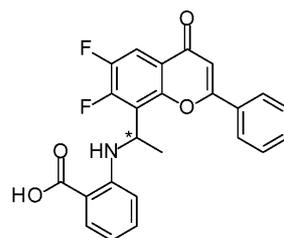
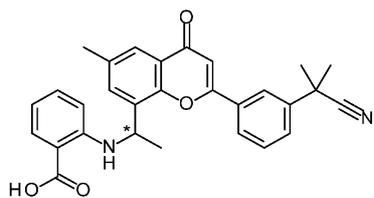


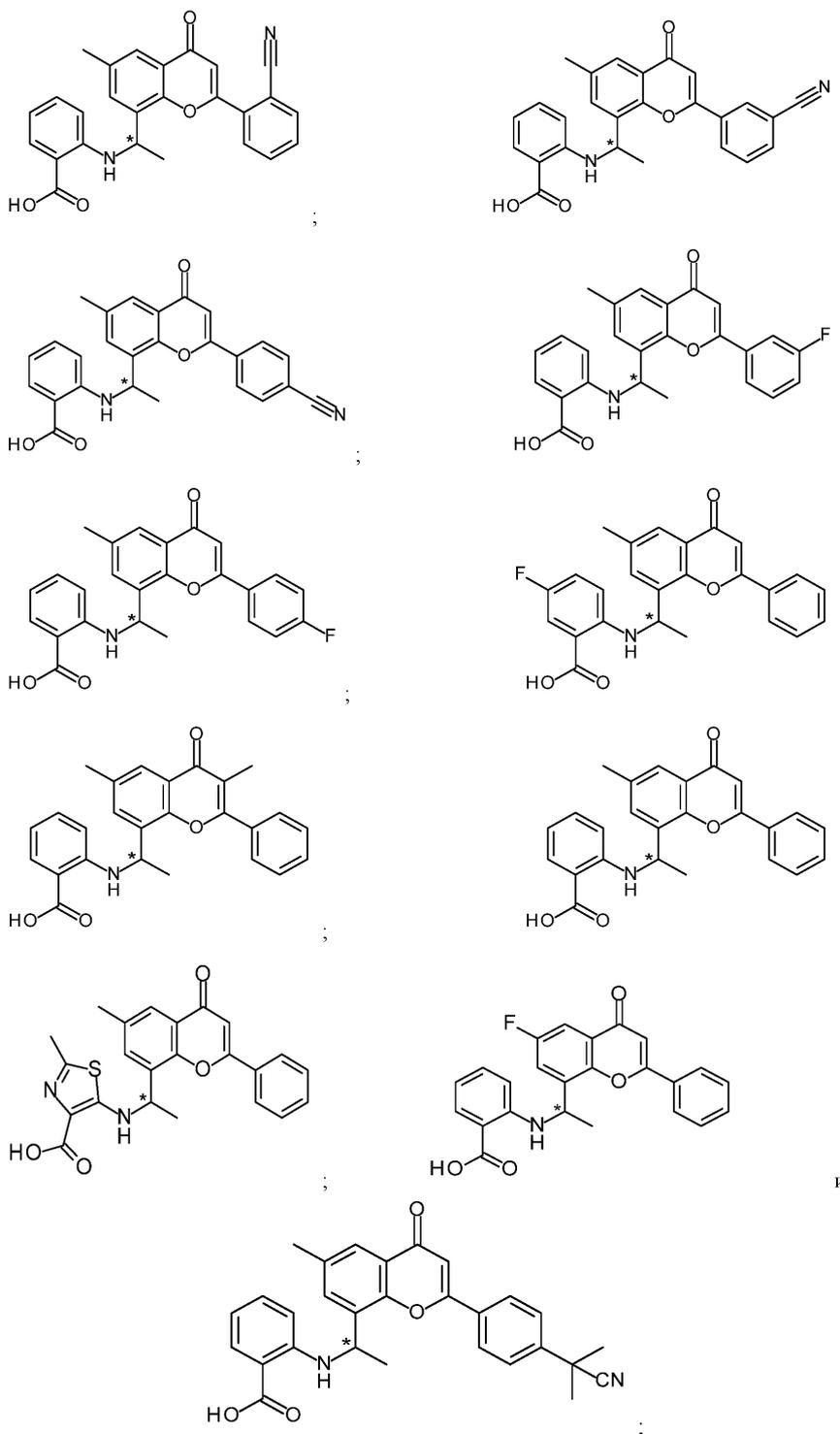
причем R_9 представляет собой -H, галоген, метил, трифторметил или циклопропил, R_2 представляет собой группу формулы:



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). Предпочтительно 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. В еще одном дополнительном соединении формулы (I) соединение выбрано из:

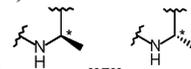


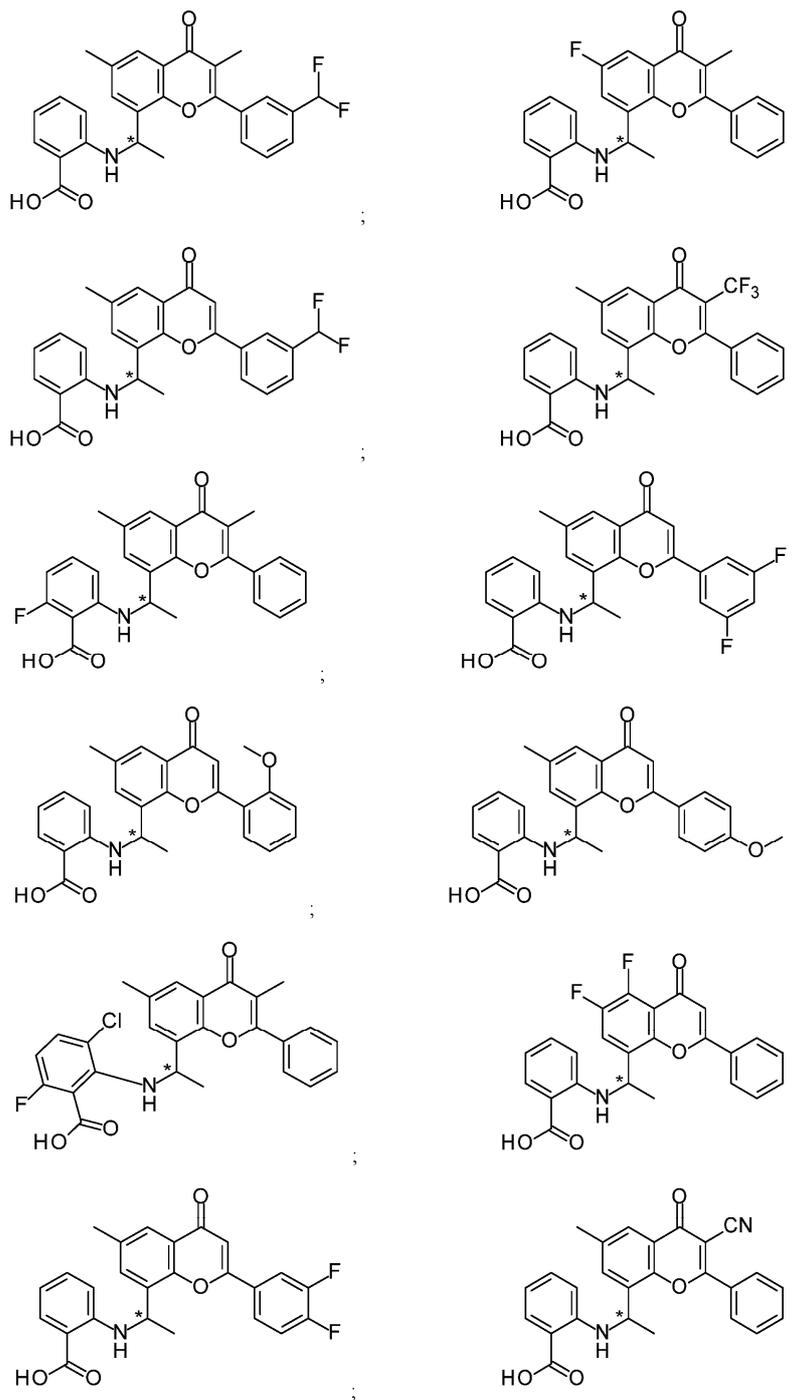


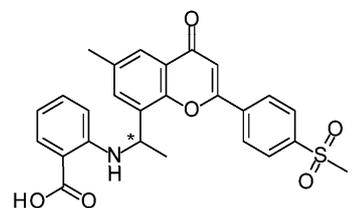
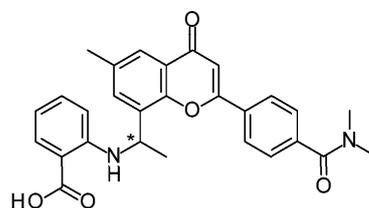
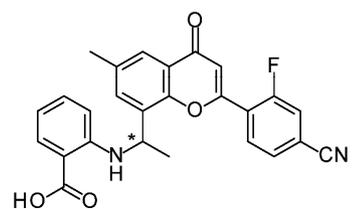
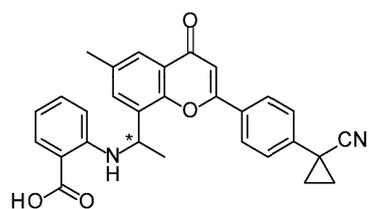
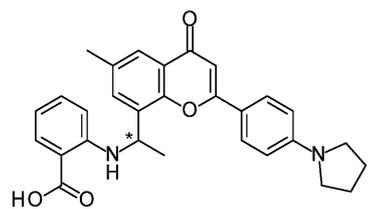
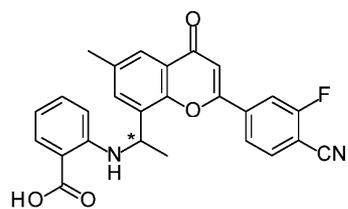
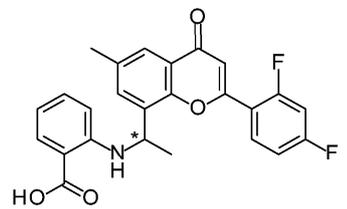
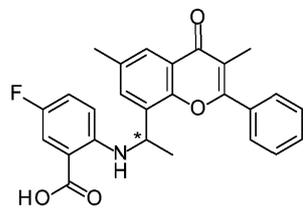
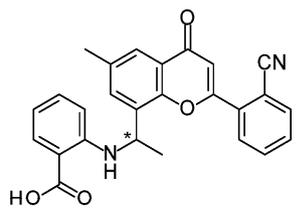
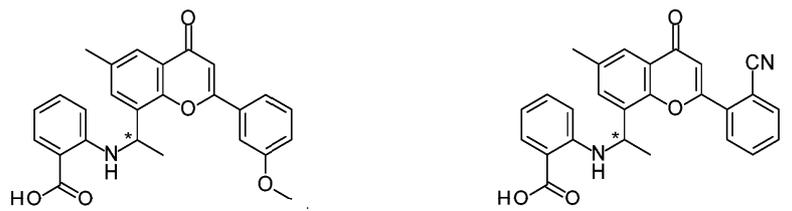


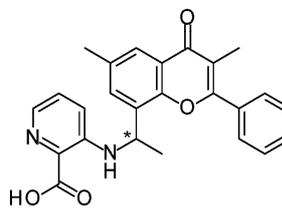
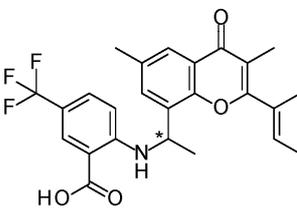
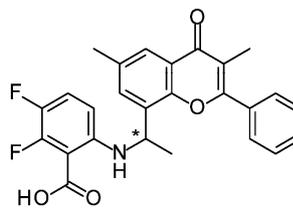
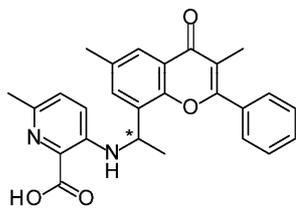
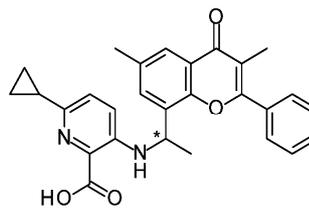
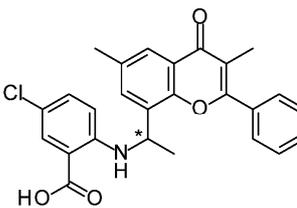
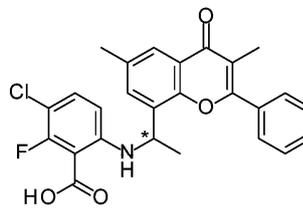
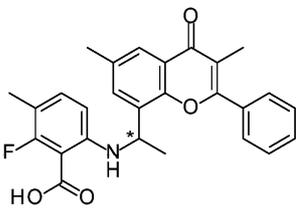
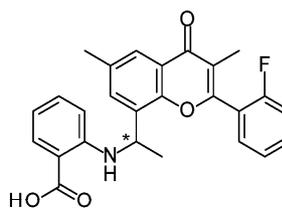
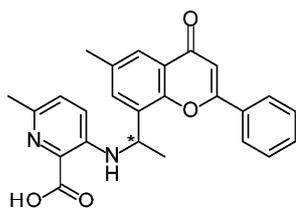
или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений;

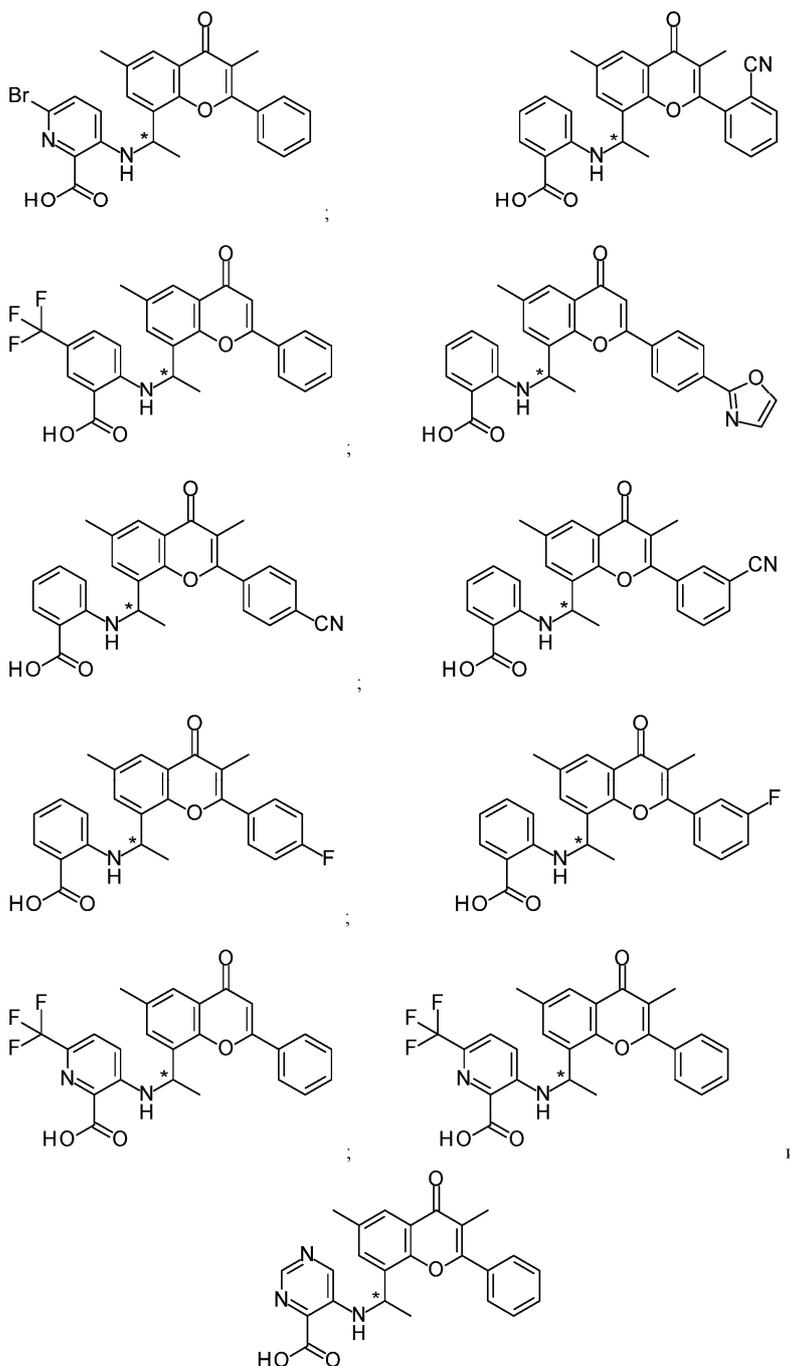
причем связь в положении * является такой, как показано, представляет собой
 В еще одном дополнительном соединении формулы (I) соединение выбрано из:





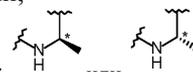


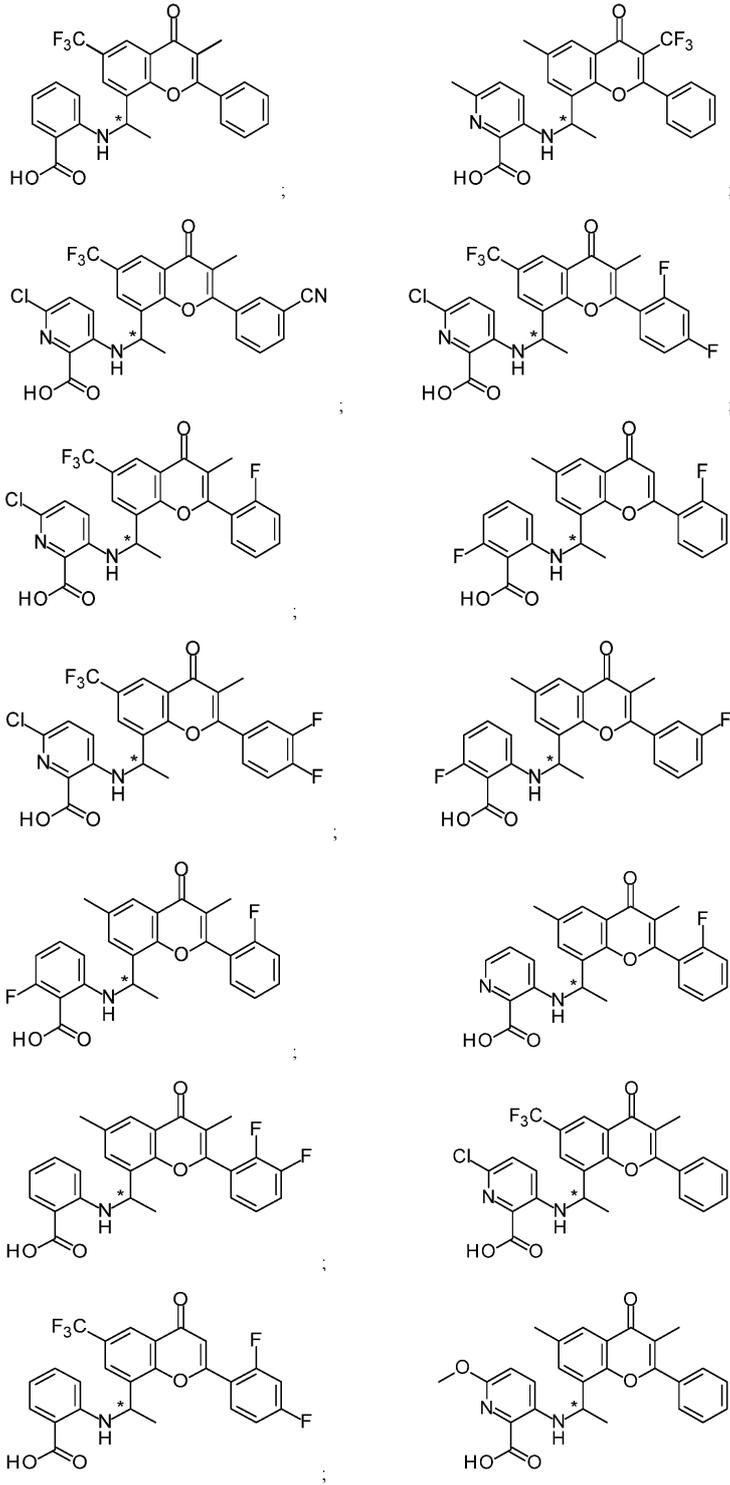


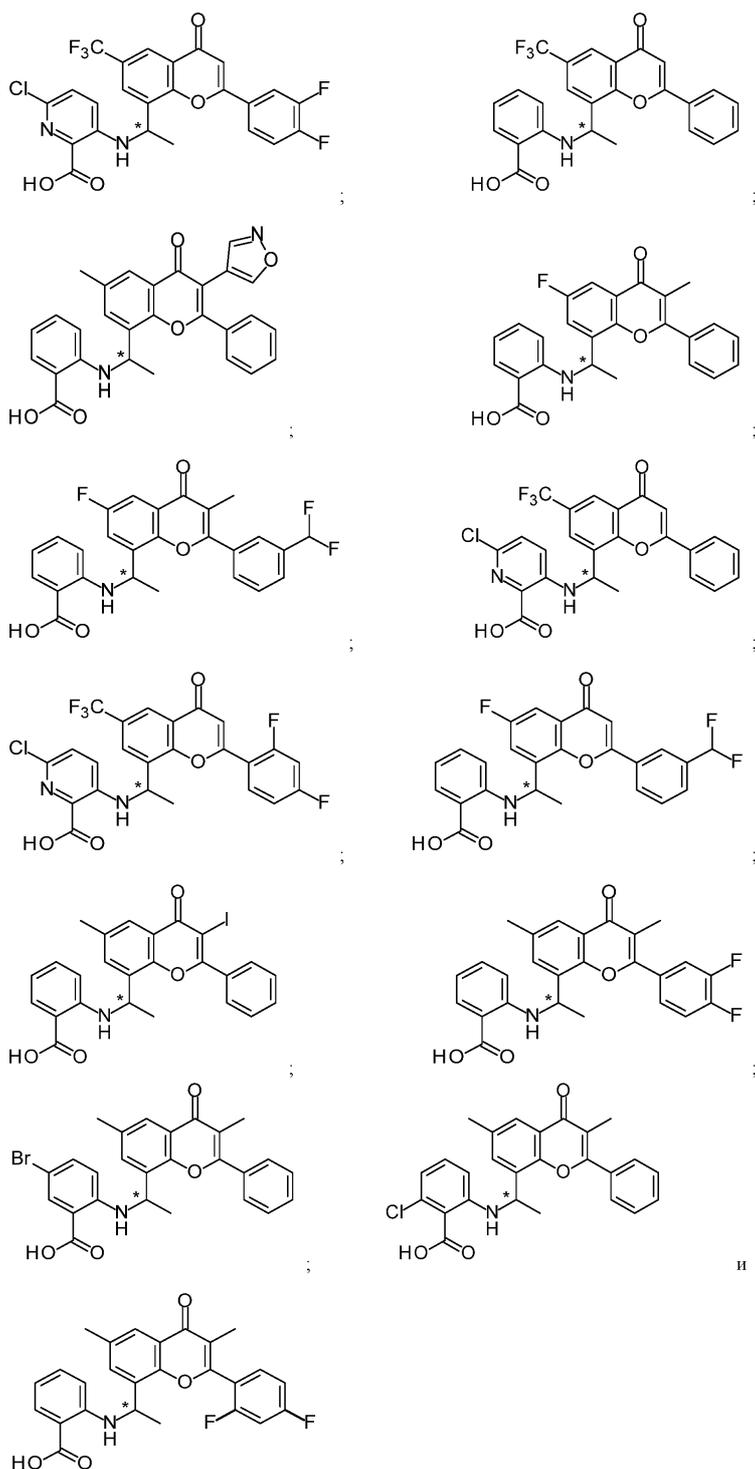


или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений;

причем связь в положении * является такой, как показано, представляет собой
 В еще одном дополнительном соединении формулы (I) соединение выбрано из:





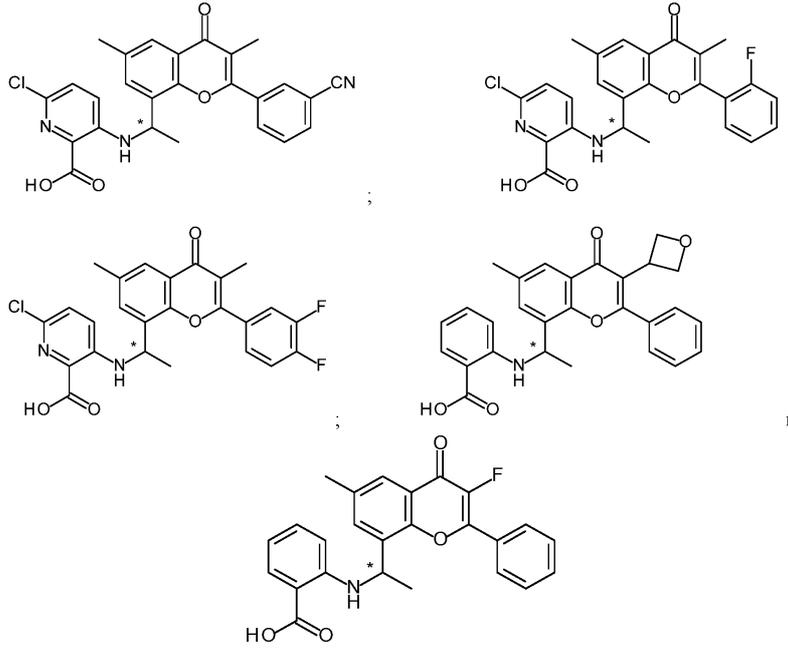


или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений;

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

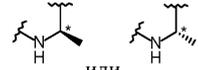


В еще одном дополнительном соединении формулы (I) соединение выбрано из:

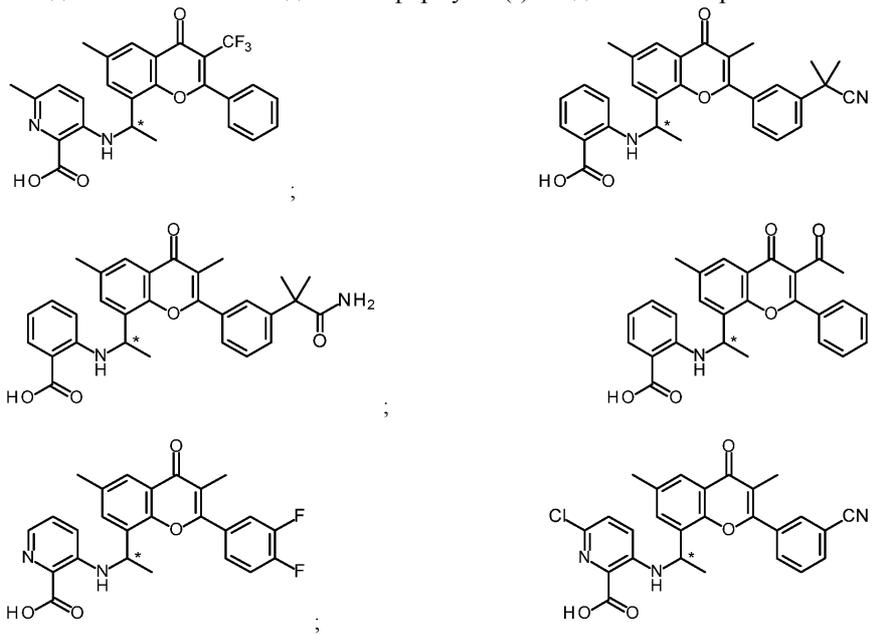


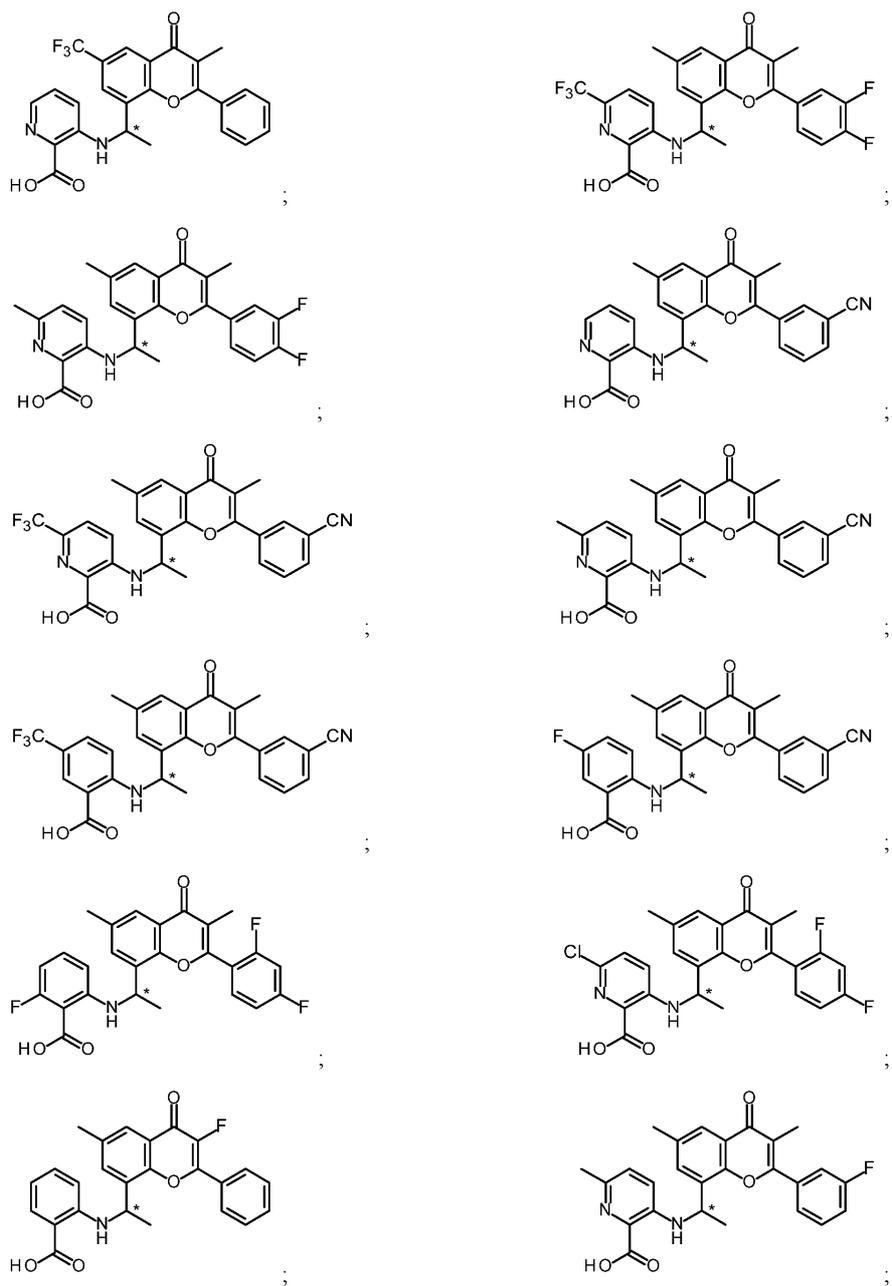
или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений;

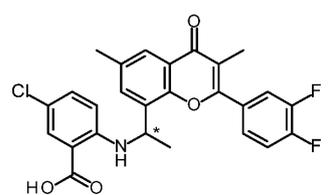
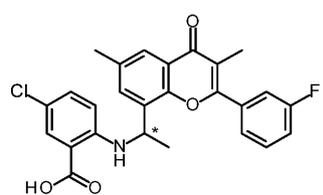
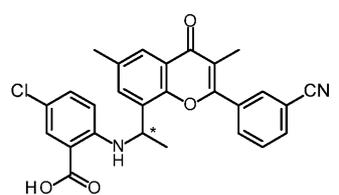
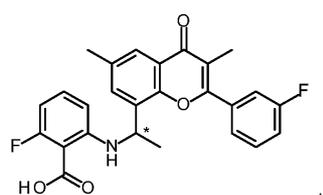
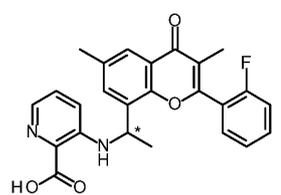
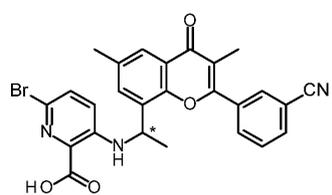
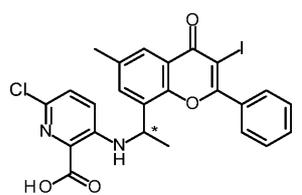
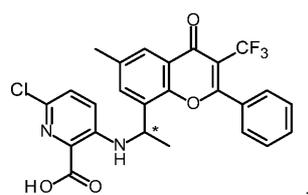
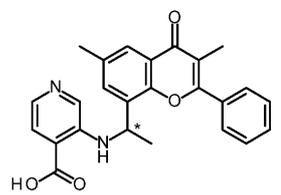
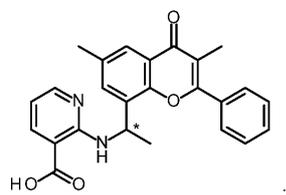
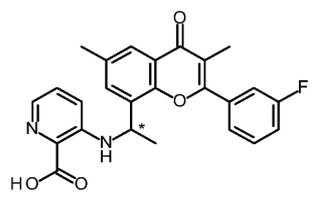
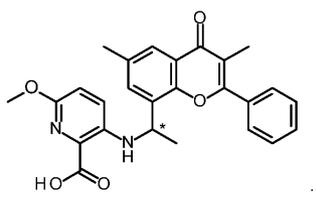
причем связь в положении * является такой, как показано, представляет собой

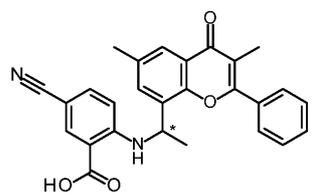
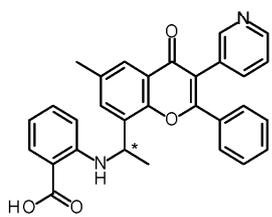
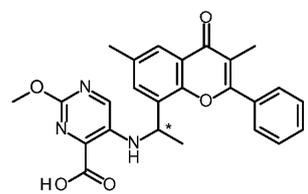
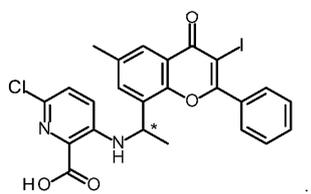
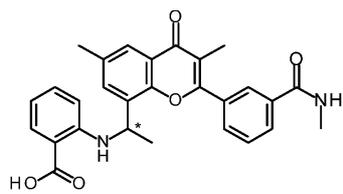
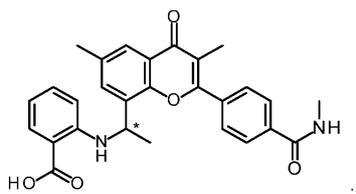
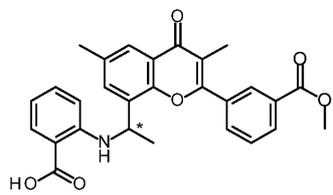
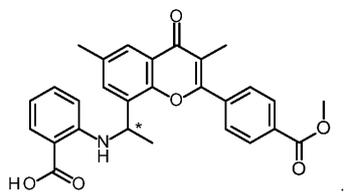
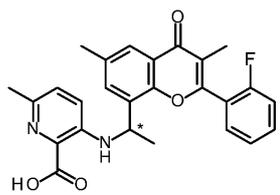
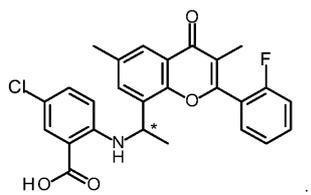


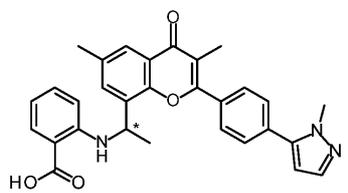
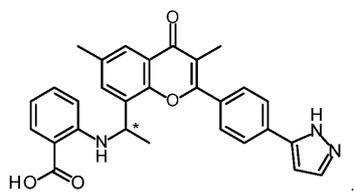
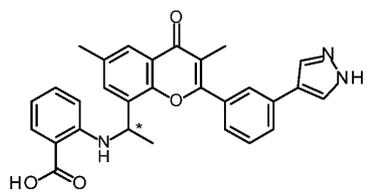
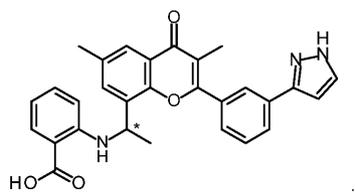
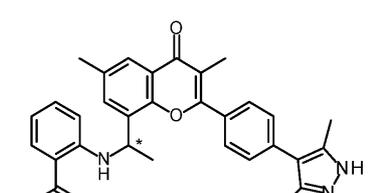
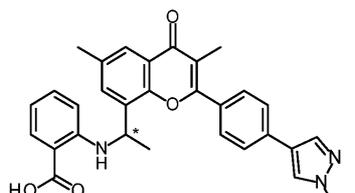
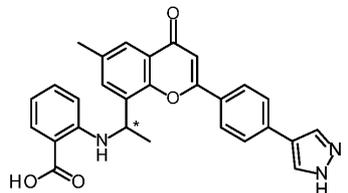
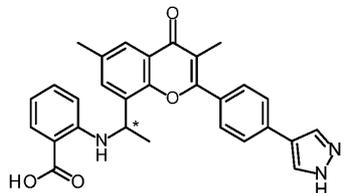
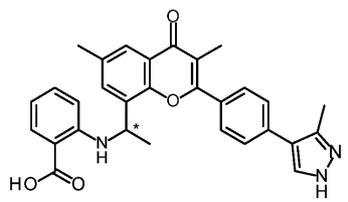
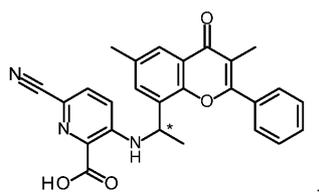
В еще одном дополнительном соединении формулы (I) соединение выбрано из:

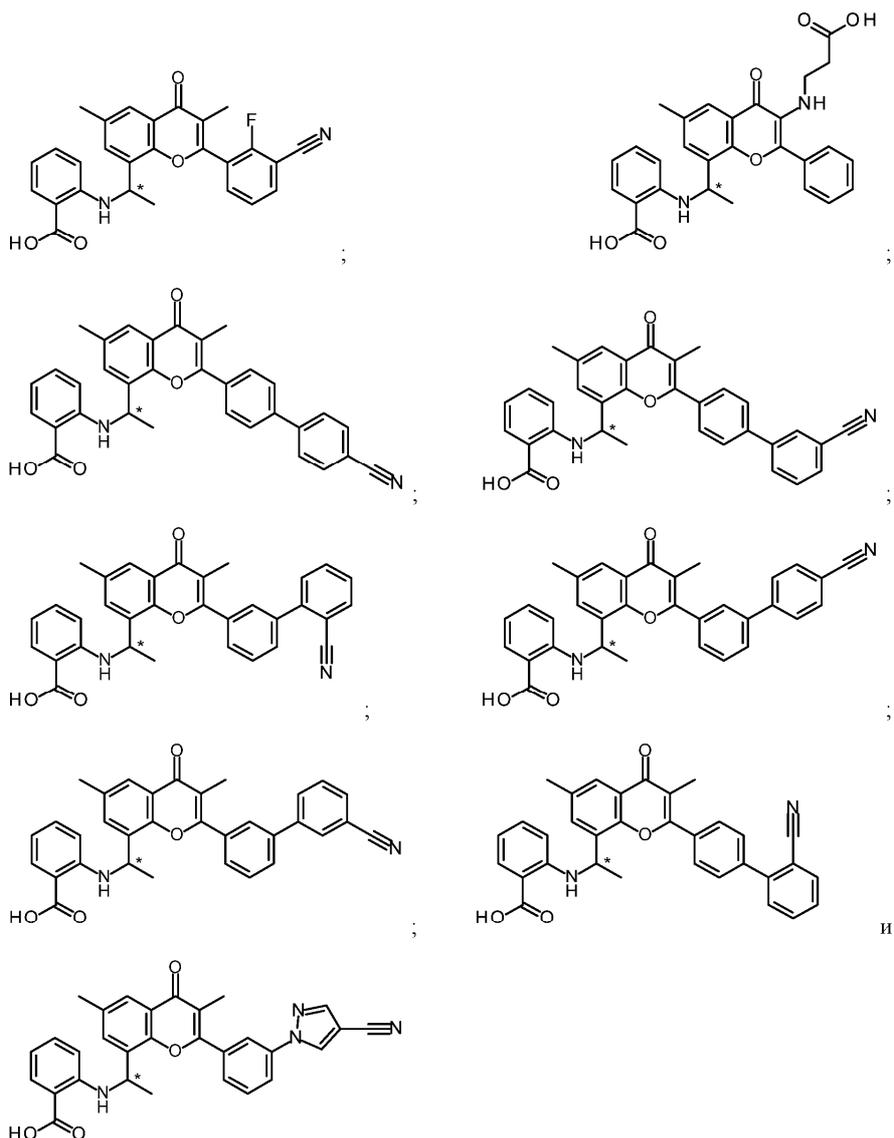












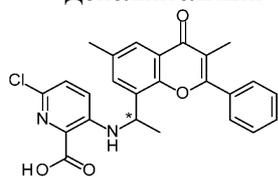
или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений;

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



или

Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемая соль. В еще одном дополнительном вари-

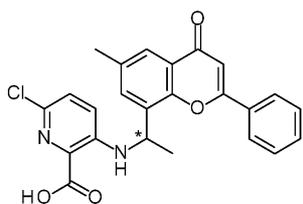


анте осуществления связь в положении * представляет собой

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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемая соль. В еще одном дополнительном

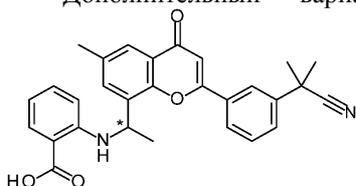
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

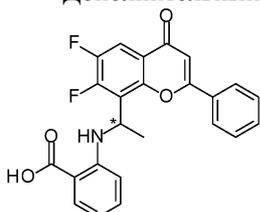
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном вари-

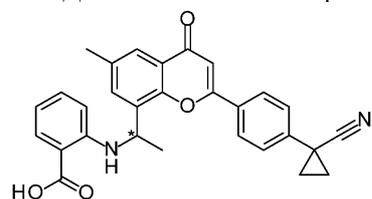
анте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

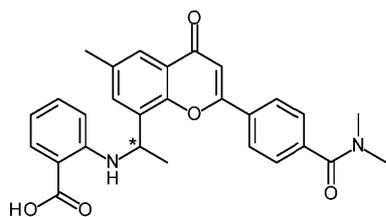
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополни-

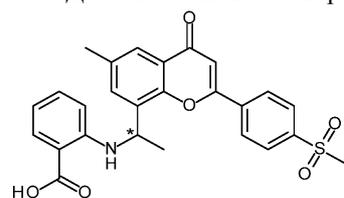
тельном варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

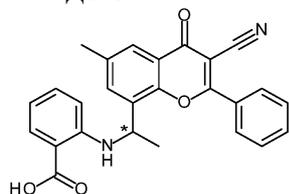
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном ва-

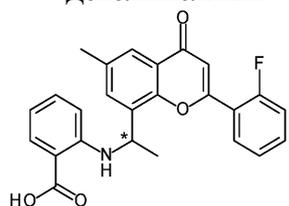
рианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном ва-

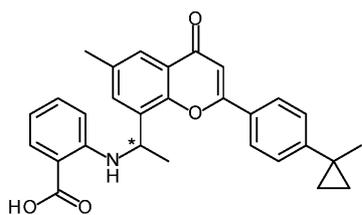
рианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнитель-

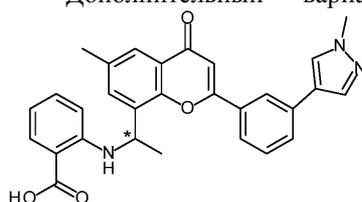
ном варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнитель-

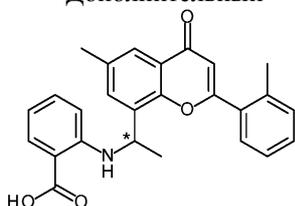
ном варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

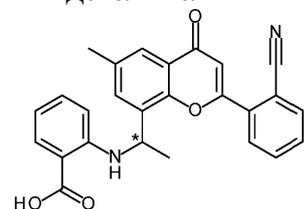
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

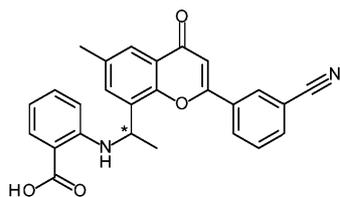
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

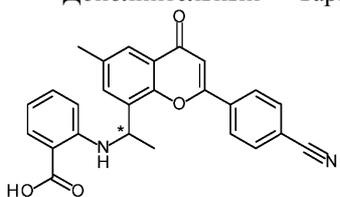
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

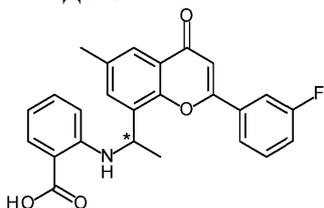
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

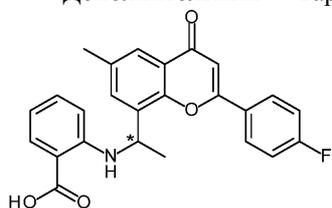
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

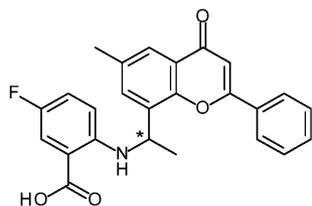
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

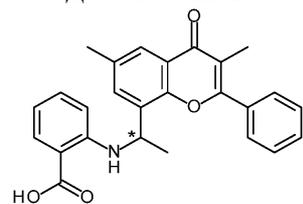
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

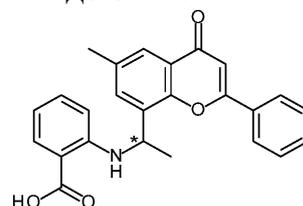
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

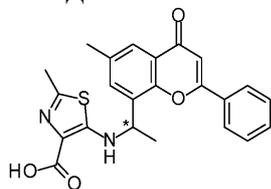
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном вари-

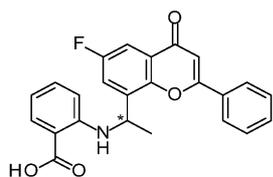
анте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном вари-

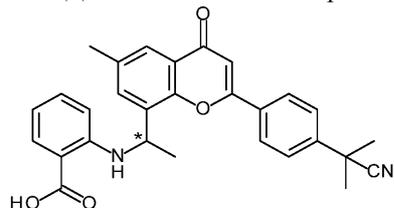
анте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополни-

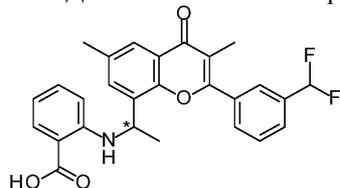
тельном варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

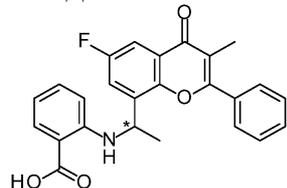
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном ва-

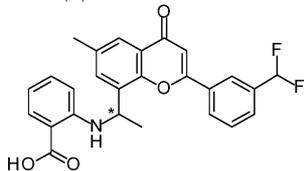
рианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

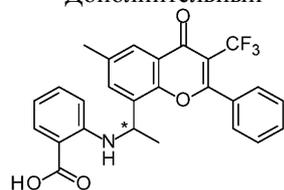


варианте осуществления связь в положении * представляет собой

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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном ва-

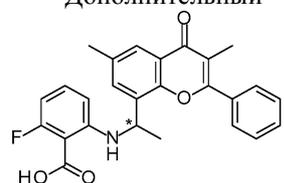


рианте осуществления связь в положении * представляет собой

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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном ва-

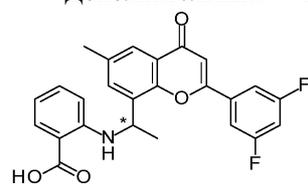


рианте осуществления связь в положении * представляет собой

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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

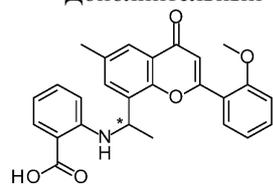


варианте осуществления связь в положении * представляет собой

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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном вари-

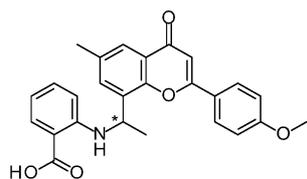


анте осуществления связь в положении * представляет собой

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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

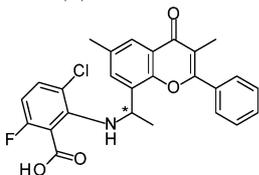
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном вари-

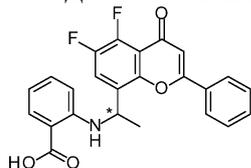
анте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном вариан-

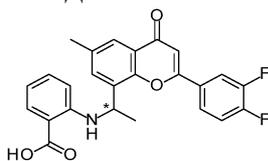
те осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном вари-

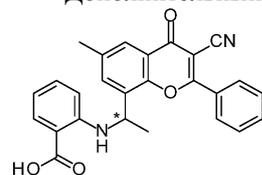
анте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном вари-

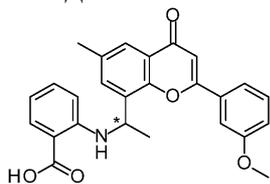
анте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном вари-

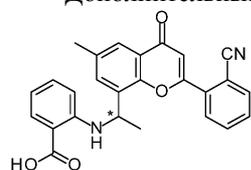
анте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном вари-

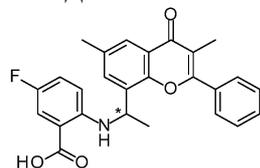
анте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном вари-

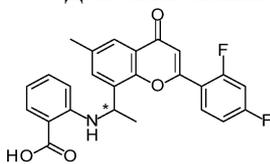
анте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном вари-

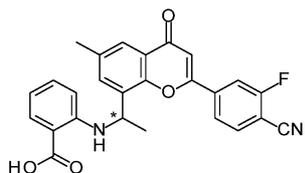
анте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

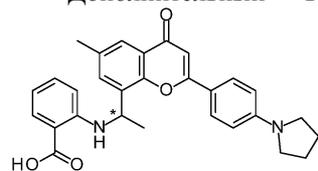
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

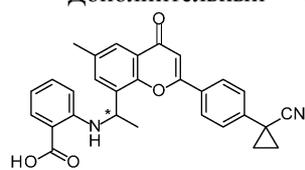
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

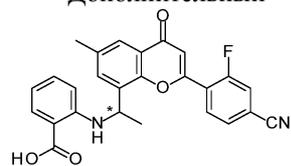
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

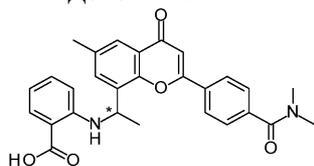
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

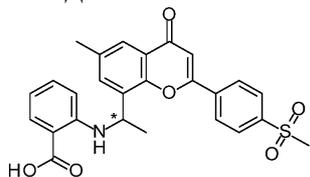
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

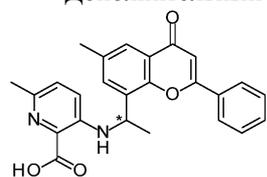
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном вари-

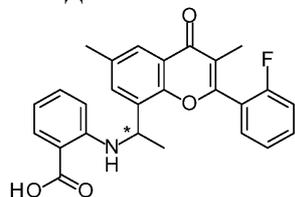
анте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

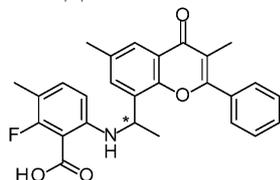
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном ва-

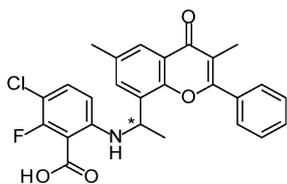
рианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном ва-

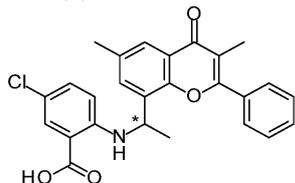
рианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

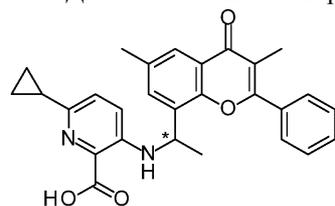
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

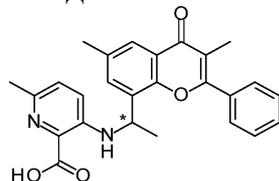
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном ва-

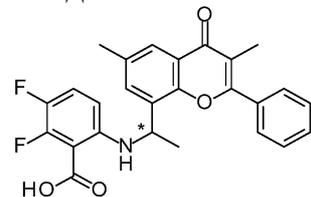
рианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

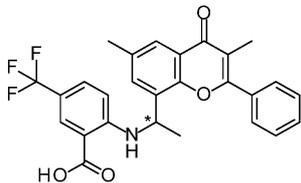


варианте осуществления связь в положении * представляет собой

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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



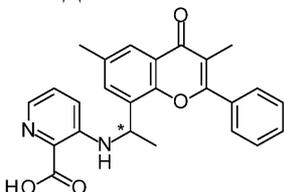
или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

варианте осуществления связь в положении * представляет собой

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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



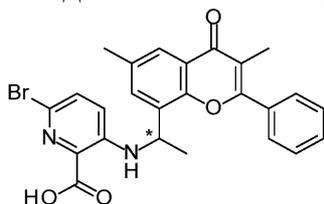
или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном ва-

рианте осуществления связь в положении * представляет собой

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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



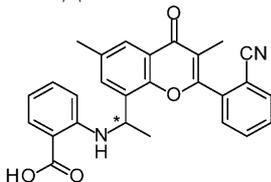
или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

варианте осуществления связь в положении * представляет собой

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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



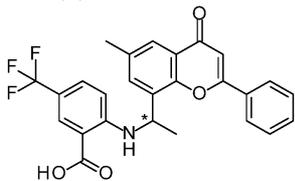
или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном ва-

рианте осуществления связь в положении * представляет собой

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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

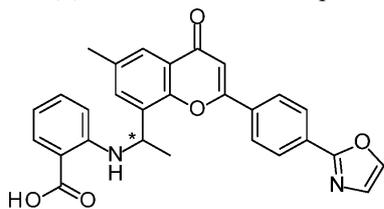
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополни-

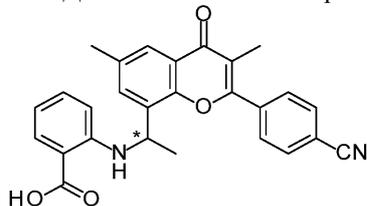
тельном варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнитель-

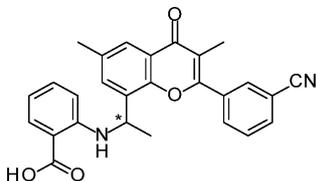
ном варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

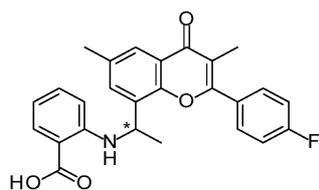
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

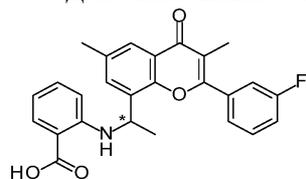
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

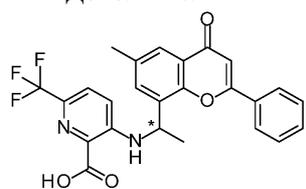
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

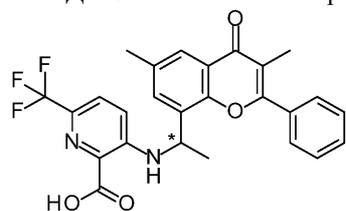
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

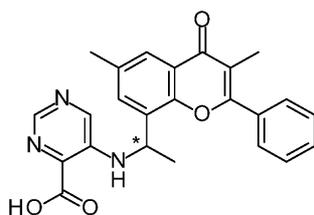
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

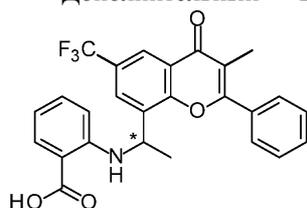
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

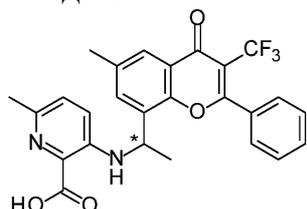
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

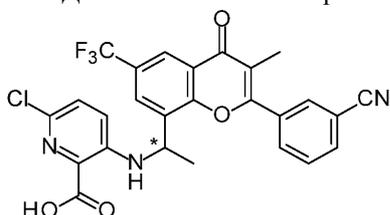
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополни-

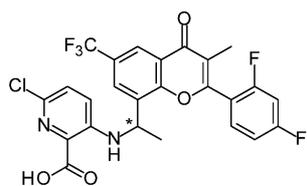
тельном варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

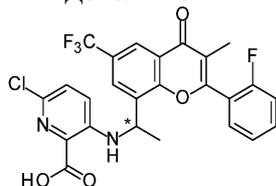


варианте осуществления связь в положении * представляет собой

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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном ва-

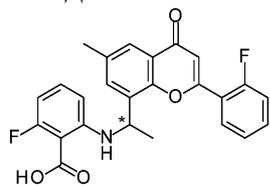


рианте осуществления связь в положении * представляет собой

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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном вари-

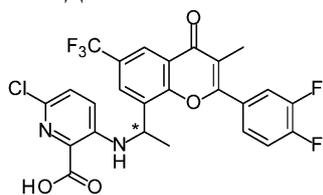


анте осуществления связь в положении * представляет собой

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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

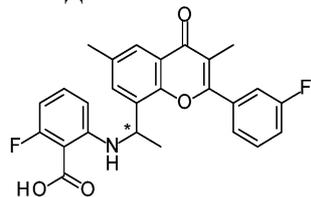


варианте осуществления связь в положении * представляет собой

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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

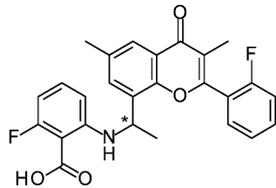


варианте осуществления связь в положении * представляет собой

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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном вари-

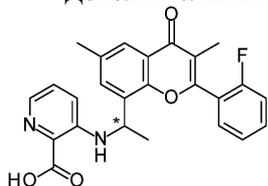
анте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном вари-

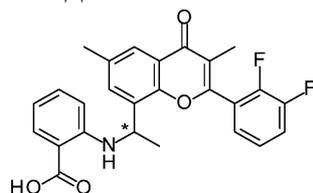
анте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

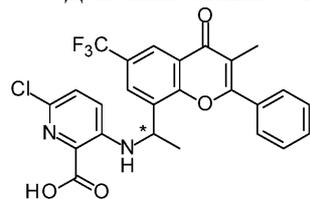
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

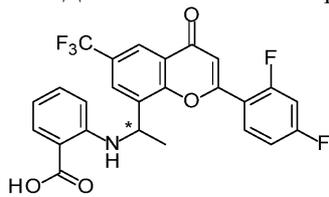
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

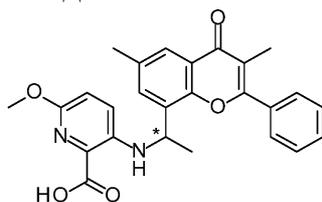
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

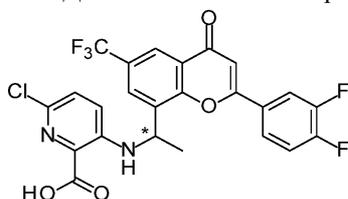
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

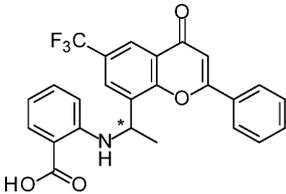
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном ва-

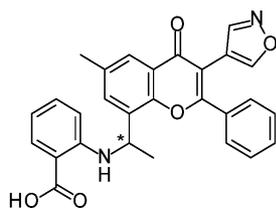
рианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном вари-

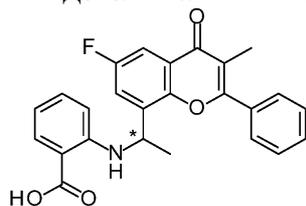
анте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

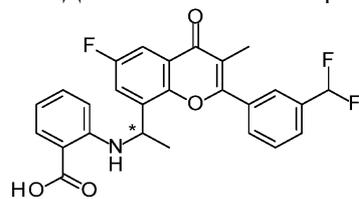
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнитель-

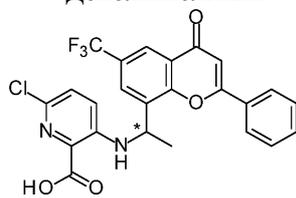
ном варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

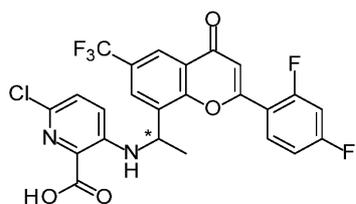
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



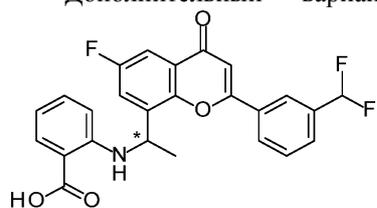
или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнитель-

ном варианте осуществления связь в положении * представляет собой

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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



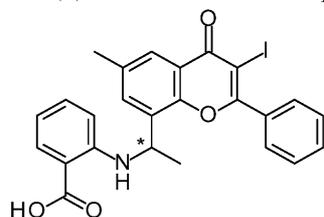
или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнитель-

ном варианте осуществления связь в положении * представляет собой

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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



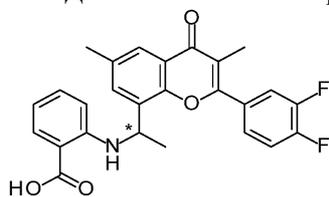
или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

варианте осуществления связь в положении * представляет собой

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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



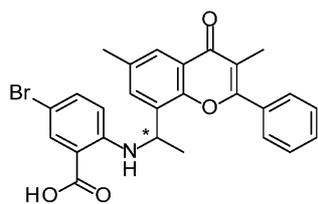
или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

варианте осуществления связь в положении * представляет собой

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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

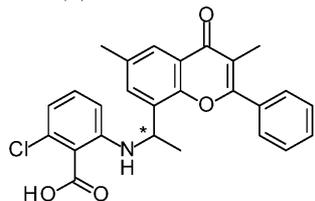
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

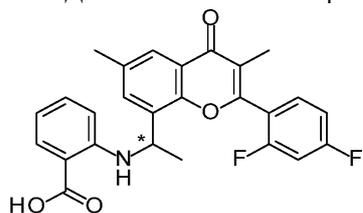
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

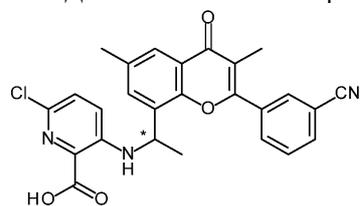
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

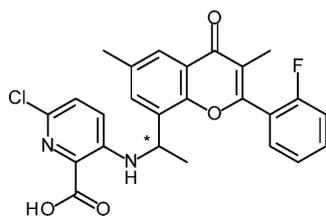
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

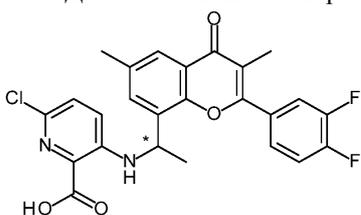
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

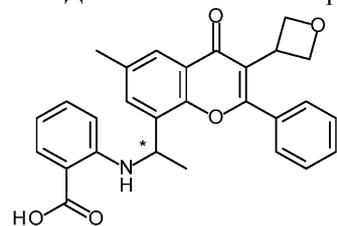
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

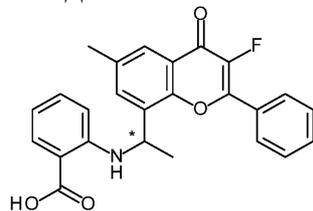
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

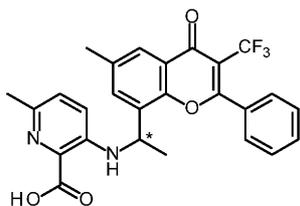
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

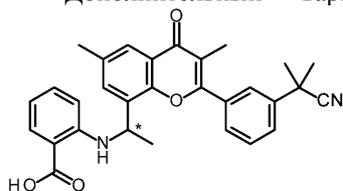
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

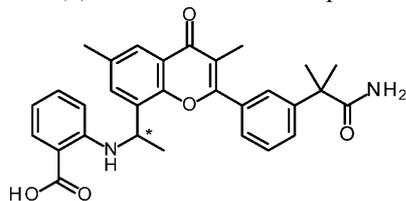
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополни-

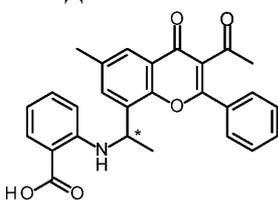
тельном варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном ва-

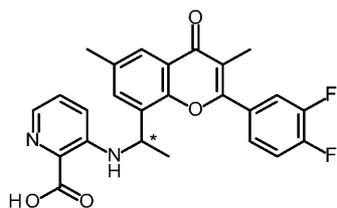
рианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

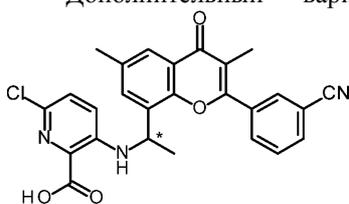
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

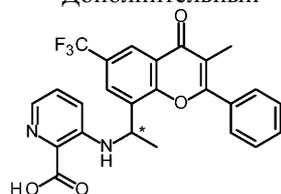
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном ва-

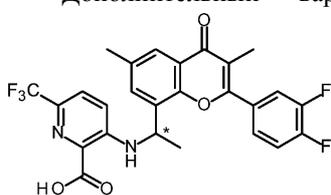
рианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

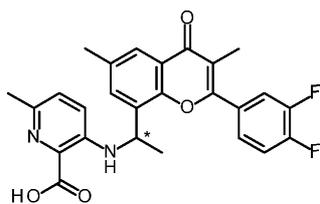
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

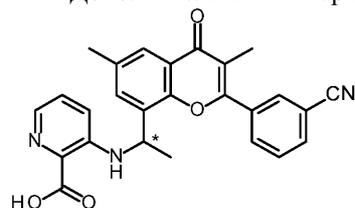
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

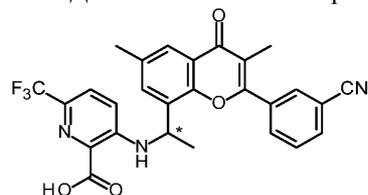
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

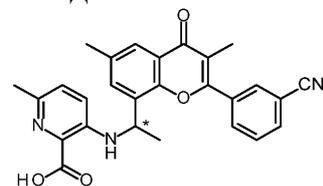
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

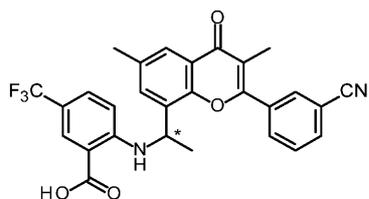
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнитель-

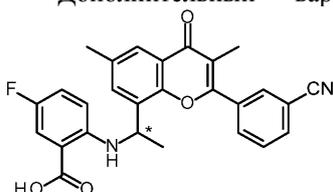
ном варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

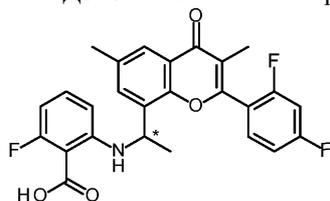
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

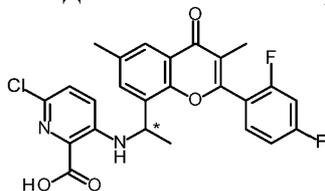
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

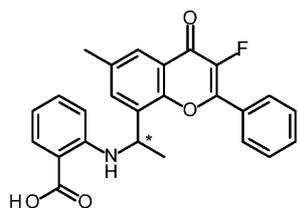
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

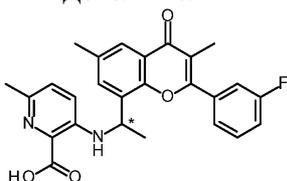
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном ва-

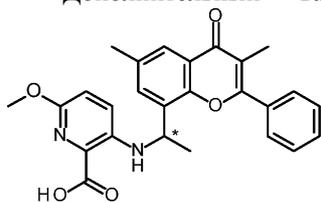
рианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

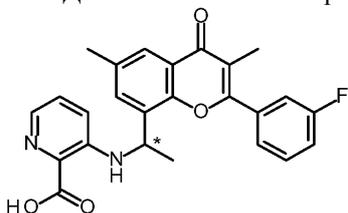
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнитель-

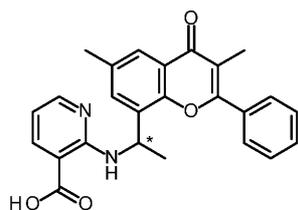
ном варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

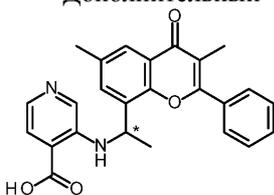
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном ва-

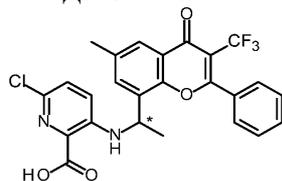
рианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном ва-

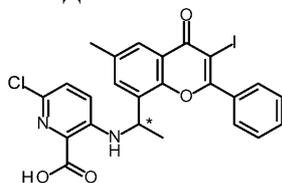
рианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном ва-

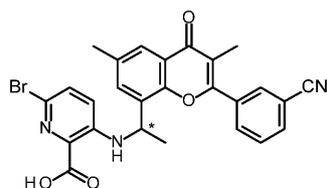
рианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

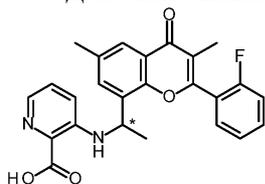


варианте осуществления связь в положении * представляет собой

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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном вари-

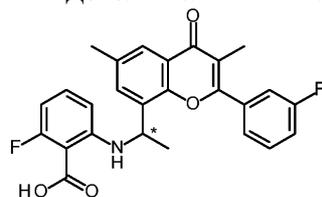


анте осуществления связь в положении * представляет собой

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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

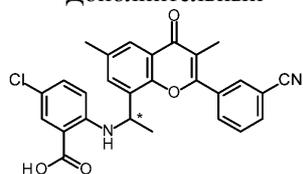


варианте осуществления связь в положении * представляет собой

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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

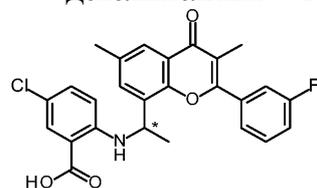


варианте осуществления связь в положении * представляет собой

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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

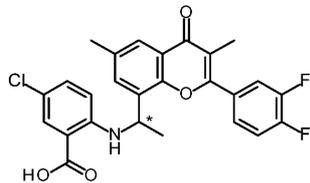


варианте осуществления связь в положении * представляет собой

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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

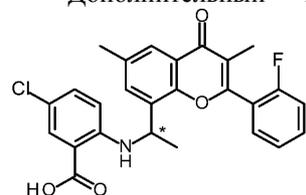


варианте осуществления связь в положении * представляет собой

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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

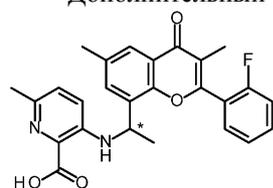


варианте осуществления связь в положении * представляет собой

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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном вари-

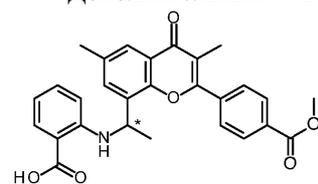


анте осуществления связь в положении * представляет собой

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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

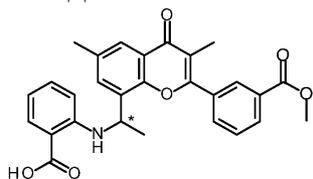


варианте осуществления связь в положении * представляет собой

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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

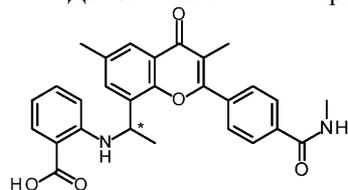
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

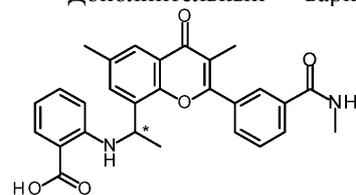
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнитель-

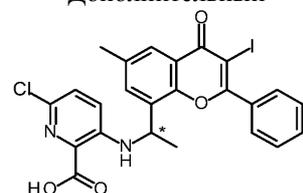
ном варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

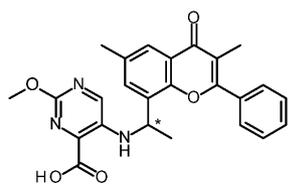
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном ва-

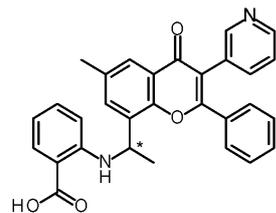
рианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном ва-

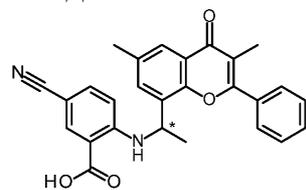
рианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

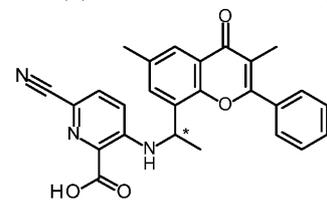
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

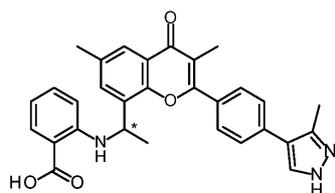
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

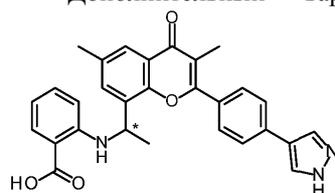
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

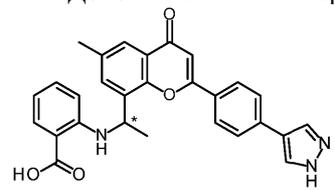
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

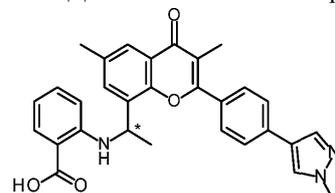
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

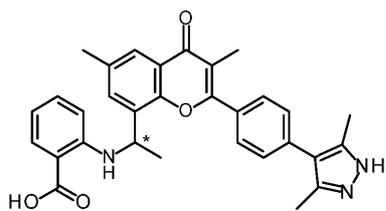
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополни-

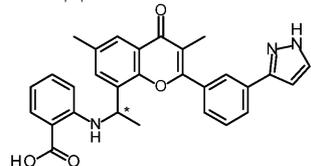
тельном варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

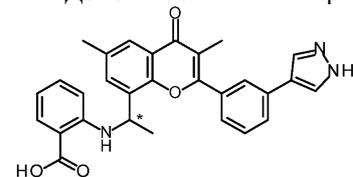
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнитель-

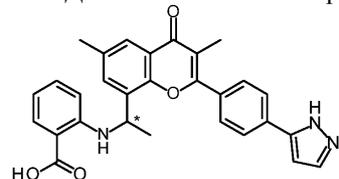
ном варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

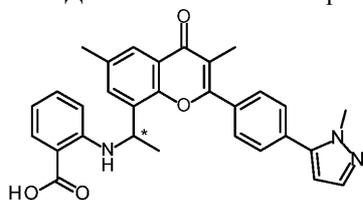
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнитель-

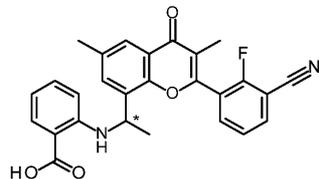
ном варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

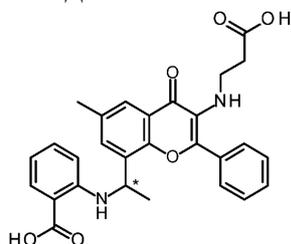
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

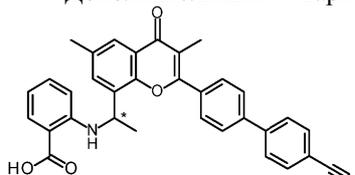
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

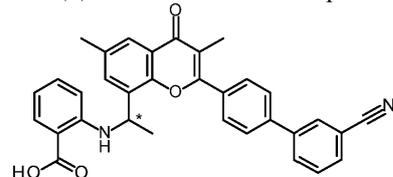
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополни-

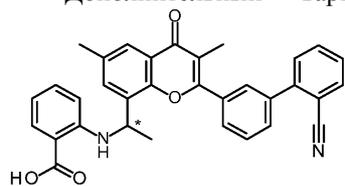
тельном варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

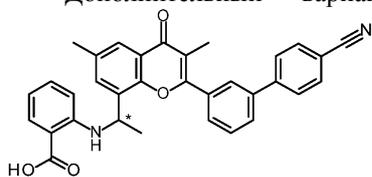
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

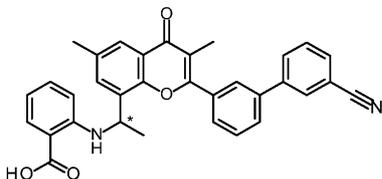
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополни-

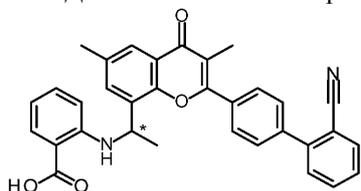
тельном варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополнительном

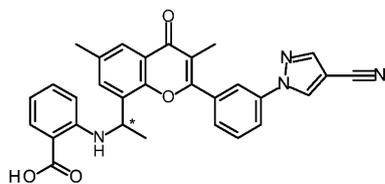
варианте осуществления связь в положении * представляет собой



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



Дополнительный вариант осуществления представляет собой соединение формулы



или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном дополни-

тельном варианте осуществления связь в положении * представляет собой



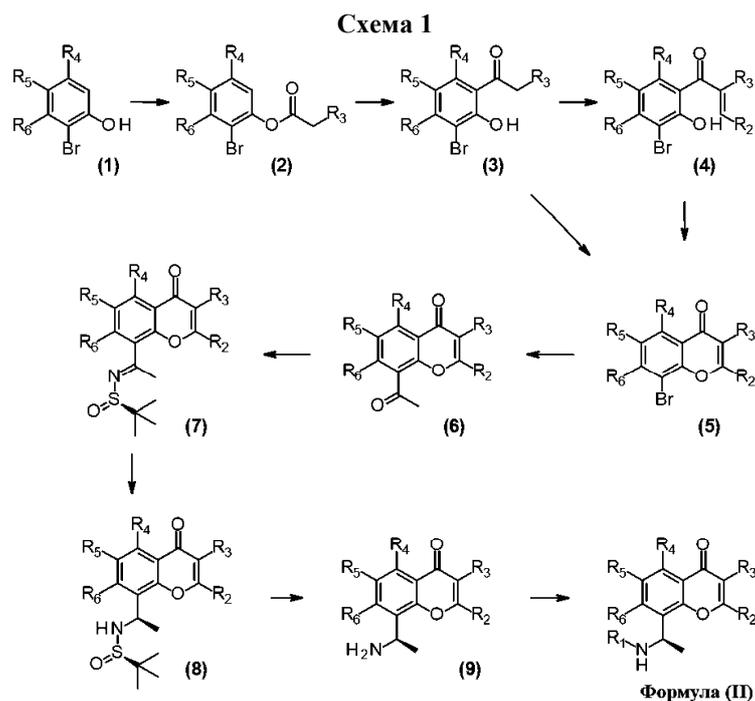
В еще одном дополнительном варианте осуществления связь в положении * представляет собой



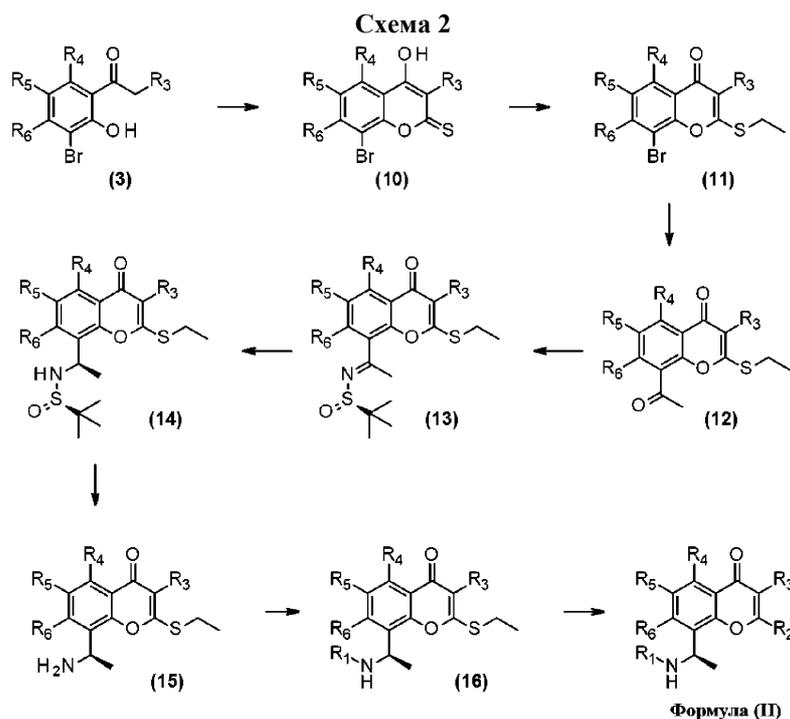
Фармацевтически приемлемая соль соединения настоящего изобретения представляет собой, например, соль присоединения кислоты соединения изобретения, которое является достаточно основным, например соль присоединения кислоты, например неорганической или органической кислоты, например хлористоводородной, 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 со щелочным металлом, например натриевую или калиевую соль, соль со 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).

Дополнительные примеры "фармацевтически приемлемых солей" включают, например, водорастворимые и неводорастворимые соли, такие как ацетатные, амонатные (4,4-диаминотильбен-2,2-дисульфатные), 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, гидрабинозные, 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.

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, но не ограничиваясь ими, способы, описанные ниже. Соединения настоящего изобретения могут быть синтезированы при осуществлении стадий, представленных на общих схемах 1, 2, 3 и 4, которые включают различные последовательности сборки промежуточных соединений или соединений. Исходные вещества либо доступны в продаже, либо получены известными способами, описанными в литературных источниках, или так, как показано ниже.

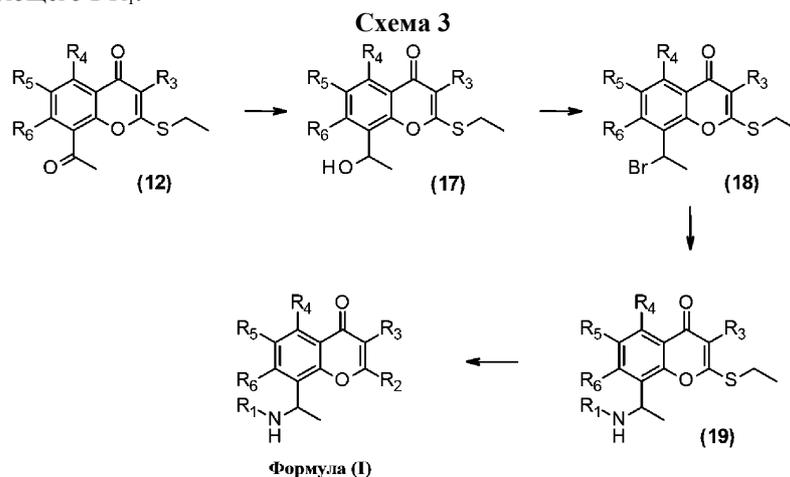


На схеме 1 показано получение соединений формулы (II), в которых R представляет собой H, а R₇ представляет собой метил. Ацилирование замещенного фенола (1) может обеспечивать сложный эфир (2). Сложный эфир (2) можно подвергать перегруппировке в условиях воздействия кислоты Льюиса (например, AlCl₃) или кислоты Бренстеда (например, трифлатной кислоты) с образованием гидроксиарилкетона (3). Кислотная конденсация арилальдегида с гидроксиарилкетонем (3) может обеспечивать кеталкен (4), который можно циклизировать до 2-замещенного хромен-4-она (5). Альтернативно алкилирование гидроксиарилкетона (3) с арилгалогенидом в присутствии основания (например, пиридина или бис(триметилсилил)амида лития) с последующим воздействием кислоты (например, HCl) может приводить к циклизации до 2-замещенного хромен-4-она (5). Фенилбромид (5) можно ацилировать посредством катализа на основе палладия с получением ацилхромен-4-она (6). Иллюстративные условия катализа на основе палладия могут включать фенилбромид (5), примерно 5-10% мол. PdCl₂(Ph₃)₂ и примерно 1,2% мол. трибутил(1-этоксивинил)станнана в примерно 30-35 эквивалентах диоксана при 95°C в течение примерно 16 ч; или фенилбромид (5), примерно 1% мол. Pd(OAc)₂, примерно 2% мол. 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана, примерно 5 эквивалентов бутилвинилового эфира, примерно 3 эквивалентов триэтиламина и примерно 10 объемов этиленгликоля при примерно 100°C в течение примерно 16 ч. Конденсация кетона (6) с трет-бутансульфинамидом с использованием кислого дегидратирующего агента Льюиса, такого как алкоксид титана (IV), может обеспечивать кетамин (7). Асимметричное восстановление сульфенимина (7) может быть достигнуто с помощью боргидридного реагента в присутствии катализатора на основе переходного металла, такого как хлорид церия (III), с получением хирально обогащенного сульфенимида (8). Удаление сульфенильной группы в кислотных условиях может быть использовано для преобразования сульфенимида (8) в бензиламин (9), который можно алкилировать арил- или гетероарилгалогенидом в условиях типа Финкельштейна или Ульмана с получением соединений формулы (II) после гидролиза сложного эфира, присутствующего в R₁.



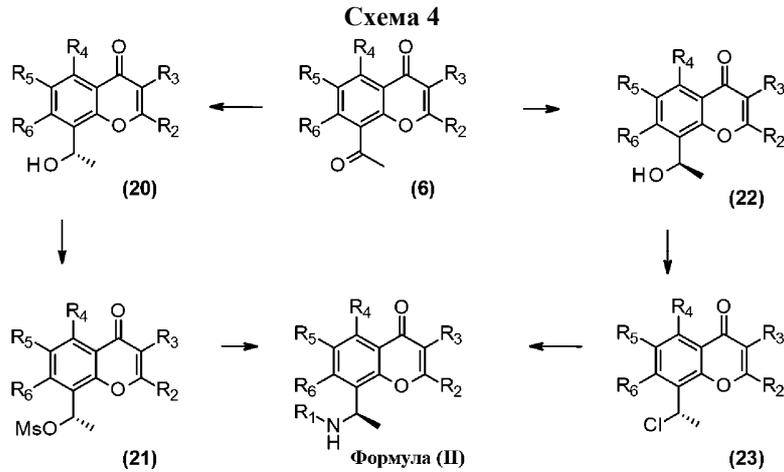
На схеме 2 показано получение дополнительных соединений формулы (II), в которых R представляет собой H, а R₇ представляет собой метил. Основное депротонирование кетона (3) в присутствии дисульфида углерода приводит к получению бициклического хромен-2-тиона (10). Алкилирование тиона (10) в основных условиях приводит к получению простого тиоэфира (11).

Фенилбромид (11) можно ацилировать посредством катализа на основе палладия с получением ацилхроме-4-она (12), который можно конденсировать с трет-бутансульфинамидом с использованием кислого дегидратирующего агента Льюиса, такого как алкоксид титана (IV), с получением кетимина (13). Асимметричное восстановление сульфимина (13) может быть достигнуто с помощью боргидридного реагента в присутствии катализатора на основе переходного металла, такого как хлорид церия (III), с получением хирально обогащенного сульфинамида (14). Удаление сульфинильной группы в кислотных условиях может быть использовано для преобразования сульфинамида (14) в бензиламин (15), который можно алкилировать арил- или гетероарилгалогенидом в условиях типа Финкельштейна или Ульмана с получением ариламина (16). Тиоловый простой эфир (16) может быть преобразован в соединения формулы (II) с использованием катализа переходных металлов для объединения фенилбороновых кислот, бороновых сложных эфиров или других партнеров по связыванию с последующим гидролизом сложного эфира, присутствующего в R₁.



На схеме 3 показано получение соединений формулы (I), где R представляет собой H, R₇ представляет собой метил, а R₈ представляет собой H. Арилкетон (12) может быть восстановлен до гидроксисоединения (17) таким реагентом как боргидрид натрия. Применение галогенирующего агента, такого как трибромид фосфора, может быть использовано для превращения гидроксисоединения (17) в галогенированное соединение (18). Галогеновое соединение (18) можно использовать для алкилирования ариламина или гетероариламина с получением ариламина или гетероариламина (19). Тиоловый простой эфир

(19) может быть преобразован в соединения формулы (I) с использованием катализа переходных металлов для объединения фенолбороновых кислот, бороновых сложных эфиров или других партнеров по связыванию с последующим гидролизом сложного эфира, присутствующего в R₁.



На схеме 4 показано получение соединений формулы (II), в которых R представляет собой H, а R₇ представляет собой метил. Кетон (6) может быть восстановлен до гидрокси-соединения (20) хиральным катализатором, таким как катализатор Noyori. Гидроксильное соединение (20) может быть преобразовано в уходящую группу с ангидридом метансульфоновой кислоты или хлоридом метансульфонилла с получением мезилата (21). Мезилат (21) можно использовать для алкилирования ариламина или гетероариламина с получением соединений формулы (II) после гидролиза сложного эфира, присутствующего в R₁.

Альтернативно кетон (6) может быть восстановлен до гидрокси-соединения (22) хиральным катализатором, таким как катализатор Noyori. Гидроксильная группа может быть преобразована в хлорид (23) хлорирующим агентом, таким как 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазин. Хлорид (23) можно впоследствии использовать для алкилирования ариламина или гетероариламина с получением соединений формулы (II) после гидролиза сложного эфира, присутствующего в R₁.

Фармацевтические композиции.

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.

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.

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.

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/супендирующих агентов, буферов и агентов, модифицирующих pH, а также их смеси.

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. 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 стерильно-

го или масляного раствора для внутривенного, подкожного, внутримышечного, интраперитонеального или внутримышечного введения доз или в форме суппозитория для ректального введения доз).

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.

В некоторых аспектах в настоящем описании предложен способ модулирования активности РІЗК (например, РІЗК α) (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.

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.

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.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение связано с вовлеченной активностью РІЗК. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой заболевание или расстройство, в которое вовлечена активность РІЗК.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой рак.

В некоторых вариантах осуществления рак выбран из острого лимфобластного лейкоза (ALL), острого миелоидного лейкоза (AML), аденокарциномы, 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 миелоидного 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 ворсистой клеткой, 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, миелолиферативных неоплазм, хронической миелолиферативной 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 парашитовидной железы, пенильного рака, фарингеального рака, феохромоцитомы, опухоли гипофиза, новообразования из плазматических клеток, множественной миеломы, плеврального 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. 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, глиобластома, 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, фибролаамеллярную карциному, гепатоцеллюлярную карциному, диффузную глиому, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, холангиокарциному, В-клеточную лимфому, мезотелиому, адренкортикальную карциному, несветлоклеточную карциному почки, светлоклеточную карциному почки, эмбрионально-клеточную карциному, опухоль вилочковой железы, феохромоцитому, разнородную нейроэпителиальную опухоль, рак щитовидной железы, лейкоз или инкапсулированную глиому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы, рак предстательной железы или рак головного мозга.

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.

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 слизистую 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 эпидермального фактора роста человека 2 типа (HER2-) распространенный или метастатический рак молочной железы.

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. В некоторых вариантах осуществления рак головного мозга представляет собой нейрому 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 глиобластома. В некоторых вариантах осуществления рак головного мозга представляет собой глиому. В некоторых вариантах осуществления рак головного мозга представляет собой медуллобластома. 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 пинеобластома. В некоторых вариантах осуществления рак головного мозга представляет собой опухоль гипофиза. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение, связанное с PI3K, включает, но не ограничиваясь ими, 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.

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).

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

В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с PI3K, представ-

ляет 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 Р1ЗК, представляет собой новообразование в молочной железе. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с Р1ЗК, представляет собой новообразование в щитовидной железе. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с Р1ЗК, представляет собой новообразование в яичнике. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с Р1ЗК, представляет собой немелкоклеточную карциному легкого. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с Р1ЗК, представляет собой новообразование эндометрия. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с Р1ЗК, представляет собой новообразование в поджелудочной железе.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с Р1ЗК, 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.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с Р1ЗК, представляет собой лейкоз, лимфому или саркому.

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

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. В некоторых вариантах осуществления саркома представляет собой саркому мягкой ткани, остеосаркому, хондросаркому, саркому Юинга, гемангиоэндотелиому, ангиосаркому, фибросаркому, миофибросаркому, хордому, адамантину, липосаркому, лейомиосаркому, злокачественную опухоль оболочки периферического нерва, рабдомиосаркому, синовиальную саркому или злокачественную солитарную фиброзную опухоль.

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, низкоклеточную миофибробластную саркому, фибросаркому, миксофибросаркому, низкоклеточную 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 веретенноклеточную саркому, недифференцированную плеоморфную саркому, недифференцированную круглоклеточную саркому, недифференцированную эпителиоидную саркому или недифференцированную саркому, не указанную отдельно.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

В некоторых вариантах осуществления модулирование PI3K представляет собой ингибирование PI3K.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PI3K представляет собой ингибитор PI3K α . В некоторых вариантах осуществления ингибитор PI3K представляет собой ингибитор мутанта PI3K α H1047R.

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.

В настоящем описании также предложен способ лечения заболевания или нарушения, 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.

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). 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); внутривенно (например, посредством инфузии или инфузионной 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 интратермальное введение; введение посредством имплантирования депо или резервуара, например подкожно или внутримышечно.

Примеры

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).

Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) регистрировали при 400 МГц или 300 МГц, как указано, и при 300,3 К, 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.

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 (обычно 0,01-0,04%), такой как трифторуксусная кислота или карбонат аммония.

Условные сокращения:

AcOH: уксусная кислота;

АДФ: аденозиндифосфат;

АТФ: аденозинтрифосфат;

$CDCl_3$: хлороформ-d;

DCM: дихлорметан;

DIEA: N,N-диизопропилэтиламин;

DMF: N,N-диметилформамид;

DMSO: диметилсульфоксид;

DMSO-d₆: гексадеутеродиметилсульфоксид;

экв.: эквиваленты;

EtI: этилиодид;

EtOAc: этилацетат;

ч: час(ы);

HEPES: 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоная кислота;

¹H 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;

PPh₃: трифенилфосфин;

м.д.: частей на миллион;

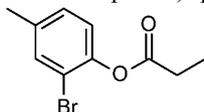
комн. темп.: комнатная температура;

TFA: трифторуксусная кислота;

ТГФ: тетрагидрофуран;

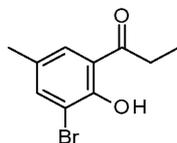
Ti(i-PrO)₄: изопропоксид титана (IV).

Промежуточное соединение 1: (2-бром-4-метилфенил)пропаноат



Смесь 2-бром-4-метилфенола (10,0 г, 53,5 ммоль) и пиридина (6,34 г, 80,2 ммоль) в DCM (100 мл) обрабатывали пропаноилхлоридом (5,44 г, 58,8 ммоль) при 0°C и перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (100 мл), корректировали pH до 5 с помощью HCl (2 M) и экстрагировали DCM (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (2×150 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде маслянистого вещества (13 г, неочищенное).

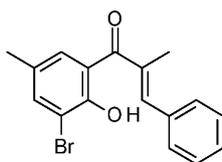
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,17 (т, J=7,6 Гц, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,62 (к, J=7,6 Гц, 2H), 7,11-7,18 (м, 1H), 7,19-7,26 (м, 1H), 7,50-7,55 (м, 1H). Промежуточное соединение 2: 1-(3-бром-2-гидрокси-5-метилфенил)пропан-1-он



Смесь (2-бром-4-метилфенил)пропаноата (12,5 г, 51,4 ммоль) и AlCl₃ (24,0 г, 180 ммоль) перемешивали при 140°C в течение 1 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь по каплям гасили водой (80 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Смесь экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (2×200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Концентрировали фильтрат и растирали с петролейным эфиром (20 мл) с получением продукта в виде твердого вещества (9,82 г, 79%).

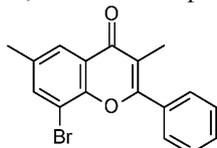
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,10 (т, J=7,2 Гц, 3H), 2,28 (с, 3H), 3,15 (к, J=7,2 Гц, 2H), 7,66-7,73 (м, 1H), 7,77-7,83 (м, 1H), 12,66 (с, 1H).

Промежуточное соединение 3: (E)-1-(3-бром-2-гидрокси-5-метилфенил)-2-метил-3-фенилпроп-2-ен-1-он



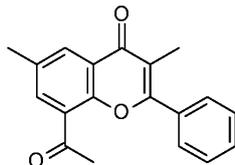
Смесь 1-(3-бром-2-гидрокси-5-метилфенил)пропан-1-она (200 г, 822,72 ммоль), бензальдегида (96,04 г, 904,99 ммоль), АсОН (105,23 г, 1,75 моль) и пиперидина (172,33 г, 2,02 моль) в EtOH (1600 мл) перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Полученный темный раствор выливали в воду (3 л), фильтровали и растворяли твердое вещество в 6 л DCM. Органический раствор сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде темного смолистого вещества. МС ЭР+ m/z 331,333 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 4: 8-бром-3,6-диметил-2-фенилхромен-4-он



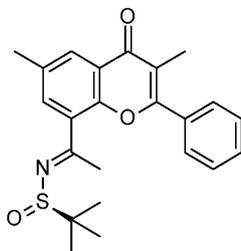
Смесь (E)-1-(3-бром-2-гидрокси-5-метилфенил)-2-метил-3-фенилпроп-2-ен-1-она (284 г, 857,48 ммоль) и I₂ (21,76 г, 85,75 ммоль, 17,27 мл, 0,1 экв.) в DMSO (1200 мл) перемешивали при 140°C в течение 2 ч с получением черно-коричневого раствора. Охлаждали до комн. темп., выливали реакцию смесь в 3 л воды, фильтровали, растворяли твердый продукт в DCM (4 л), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток растирали со смесью петролейный эфир/EtOAc (1:1, 1 л) с получением продукта в виде светло-желтого твердого вещества (195 г, 69%). МС ЭР+ m/z 329, 331 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 5: 8-ацетил-3,6-диметил-2-фенилхромен-4-он



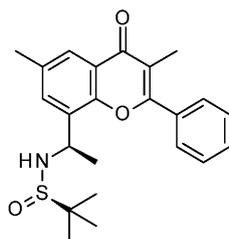
Смесь 8-бром-3,6-диметил-2-фенилхромен-4-она (195 г, 592,37 ммоль), дихлорида бис(трифенилфосфин)палладия (II) (20,79 г, 29,62 ммоль) и трибутил(1-этоксивинил)станнана (256,72 г, 710,84 ммоль, 239,92 мл) в диоксане (1600 мл) перемешивали в атмосфере N₂ при 95°C в течение 16 ч с получением черно-коричневого раствора. После охлаждения до комн. темп. обрабатывали реакцию смесь 1 М водным раствором HCl (100 мл) и перемешивали при 20°C в течение 30 мин. Смесь гасили насыщенным водным KF (2000 мл), перемешивали в течение 30 мин и фильтровали. Осадок на фильтре промывали 10% MeOH в DCM (5×5000 мл). Объединенные экстракты сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток растирали с петролейным эфиром/EtOAc (5/1, 1000 мл) с получением неочищенного продукта, который растирали с DCM/MeOH (10/1, 500 мл) с получением продукта в виде светло-желтого твердого вещества (180 г, 96%, чистота 92%). МС ЭР + m/z 293 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 6: (NE,R)-N-[1-(3,6-диметил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамид



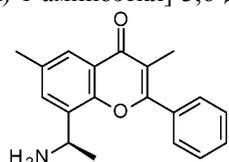
К смеси 8-ацетил-3,6-диметил-2-фенилхромен-4-она (180 г, 615,75 ммоль) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (149,26 г, 1,23 моль) в ТГФ (1500 мл) добавляли тетраизопропокситан (700,01 г, 2,46 моль, 726,90 мл). Перемешивали смесь при 80°C в течение 56 ч с получением черно-коричневого раствора. После охлаждения до комн. темп. гасили реакцию соевым раствором (2000 мл), и перемешивали в течение 30 мин, и фильтровали. Осадок на фильтре промывали EtOAc (4000 мл). После отделения органического слоя водный слой экстрагировали EtOAc (1000 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток растирали с петролейным эфиром/EtOAc (1/1, 600 мл) с получением продукта в виде белого твердого вещества (186 г, 76%). МС ЭР + m/z 396 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 7: (R)-N-[(1R)-1-(3,6-диметил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид



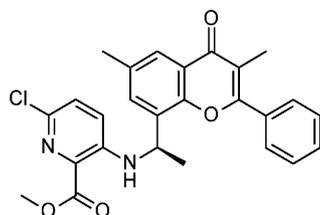
К смеси (NE,R)-N-[1-(3,6-диметил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамида (186 г, 470,27 ммоль) и $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (87,61 г, 235,14 ммоль, 22,35 мл) в MeOH (1600 мл) добавляли NaBH_4 (26,69 г, 705,41 ммоль) при 15°C. Перемешивали смесь при 15°C в течение 1 ч с получением темной суспензии. Реакционную смесь гасили насыщенным водным NH_4Cl (1500 мл) при 15°C. Экстрагировали DCM (2×1500 мл), промывали объединенные органические фазы солевым раствором (1500 мл), сушили органическую фазу над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде желтого твердого вещества (180 г, 96%). МС ЭР + m/z 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 8: 8-[(1R)-1-аминоэтил]-3,6-диметил-2-фенилхромен-4-он



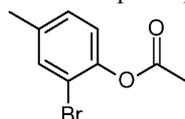
Смесь (R)-N-[(1R)-1-(3,6-диметил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (180 г, 452,80 ммоль) в MeOH (1500 мл) обрабатывали HCl/MeOH (4 М, 300 мл) и перемешивали смесь при 15°C в течение 1 ч с получением белой суспензии. Концентрировали реакционную смесь, выливали остаток в воду (1000 мл) и DCM (2000 мл), доводили pH до 12 с помощью NH_3 в H_2O (25%) и экстрагировали DCM (2×1000 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (1000 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка. Растирали остаток с DCM (200 мл) с получением продукта в виде белого твердого вещества (122 г, 89%). МС ЭР + m/z 294 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 9: метил-6-хлор-3-[(1R)-1-(3,6-диметил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этил]амино]пиридин-2-карбоксилат



Смесь 8-[(1R)-1-аминоэтил]-3,6-диметил-2-фенилхромен-4-она (10 г, 34,09 ммоль), метил-6-хлор-3-фторпиридин-2-карбоксилата (7,75 г, 40,91 ммоль) и DIEA (22,03 г, 170,44 ммоль, 29,69 мл) в DMSO (100 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч с получением темного раствора. После охлаждения до комн. темп. гасили реакцию водой (150 мл), экстрагировали EtOAc (2×300 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка. Очищали силикагелем с использованием градиента EtOAc в петролейном эфире (от 0 до 30%) с получением продукта в виде желтого масла (15 г, 95%). МС ЭР + m/z 463 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

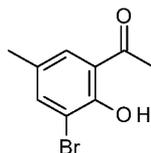
Промежуточное соединение 10: (2-бром-4-метилфенил)ацетат



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 М 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).

^1H 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).

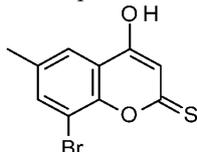
Промежуточное соединение 11: 1-(3-бром-2-гидрокси-5-метилфенил)этанон



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 соевым 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%).

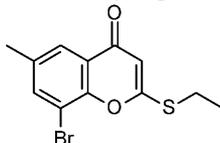
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,30 (с, 3H), 2,68 (с, 3H), 7,73 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 12,64 (с, 1H).

Промежуточное соединение 12: 8-бром-4-гидрокси-6-метил-хромен-2-тион



Раствор 1-(3-бром-2-гидрокси-5-метилфенил)этанона (65 г, 284 ммоль) в ТГФ (800 мл) обрабатывали NaHMDS (851 мл, 1 М) 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 соевым 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 $\sim 76\%$).

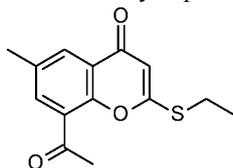
Промежуточное соединение 13: 8-бром-2-этилсульфанил-6-метилхромен-4-он



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.

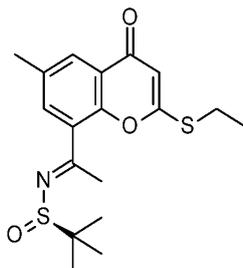
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,51 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 2,45 (с, 3H), 3,22 (к, $J=7,2$ Гц, 2H), 6,32 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,93 (с, 1H).

Промежуточное соединение 14: 8-ацетил-2-этилсульфанил-6-метил-хромен-4-он



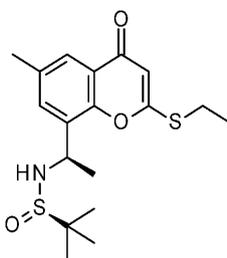
Смесь 8-бром-2-этилсульфанил-6-метил-хромен-4-она (9,00 г, 30,0 ммоль), трибутил(1-этоксивинил)олова (13,3 г, 36,8 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (2,11 г, 3,01 ммоль) в диоксане (90 мл) перемешивали при 95°C в течение 16 ч. К смеси добавляли HCl (30 мл, 1 М) и перемешивали при 50°C в 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 (3×40 мл). Фильтрат экстрагировали с помощью EtOAc (2×80 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 15: (NE,R)-N-[1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамид



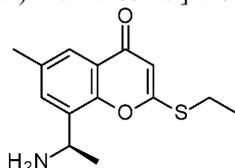
Смесь 8-ацетил-2-этилсульфанил-6-метилхромен-4-она (9,49 г, 36,2 ммоль) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (8,77 г, 72,4 ммоль) в ТГФ (100 мл) обрабатывали $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$ (41,1 г, 145 ммоль) и перемешивали при 75°C в течение 16 ч. Реакционную смесь обрабатывали дополнительным количеством (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (6,58 г, 54,3 ммоль) и $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$ (30,9 г, 109 ммоль) и перемешивали при 75°C в течение еще 16 ч. Смесь гасили соевым раствором (200 мл), перемешивали в течение 0,5 ч и фильтровали. Осадок на фильтре промывали EtOAc (300 мл). Водный слой экстрагировали с использованием EtOAc (2×300 мл). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (2×200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде твердого вещества (13 г, неочищенное). МС ЭР + m/z 366 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 16: (R)-N-[(1R)-1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид



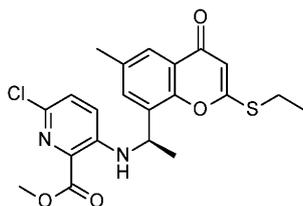
Смесь (NE,R)-N-[1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамида (12,0 г, 32,8 ммоль) в DCM (100 мл) и MeOH (100 мл) обрабатывали AcOH (15,8 г, 262 ммоль) и NaBH_3CN (6,19 г, 98,5 ммоль) при -10°C и перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Гасили смесь с помощью $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (250 мл) и экстрагировали DCM (3×200 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (300 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде твердого вещества (11 г, соотношение изомеров: 3/2, неочищенный). МС ЭР + m/z 368 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 17: 8-[(1R)-1-аминоэтил]-2-этилсульфанил-6-метилхромен-4-он



Смесь (R)-N-[(1R)-1-(2-этилсульфанил-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (6,00 г, 16,3 ммоль) в EtOAc (40 мл) обрабатывали HCl (82 мл, 4 M в EtOAc) и перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Концентрировали смесь, разбавляли водой (100 мл) и промывали EtOAc (100 мл). Значение pH водной фазы доводили до 8 с помощью $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (25%) и экстрагировали DCM (3×100 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде маслянистого вещества (2,4 г, неочищенное). МС ЭР + m/z 264 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

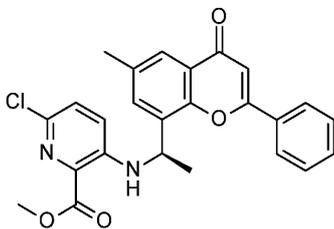
Промежуточное соединение 18: метил-6-хлор-3-[[[(1R)-1-(2-этилсульфинил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этил]амино]пиридин-2-карбоксилат



Смесь 8-[(1R)-1-аминоэтил]-2-этилсульфанил-6-метилхромен-4-она (880 мг, 3,34 ммоль), метил-6-хлор-3-фторпиридин-2-карбоксилата (950 мг, 5,01 ммоль) и DIEA (2,16 г, 16,7 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали при 100°C в течение 21 ч. Разбавляли смесь водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2×30

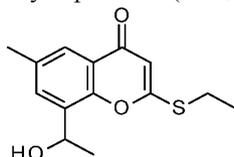
мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Очищали остаток хроматографией на силикагеле, элюировали смесью 0-35% EtOAc в петролейном эфире с получением продукта в виде твердого вещества (1,08 г, выход: 75%). МС ЭР + m/z 433 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 19: метил-6-хлор-3-[[[(1R)-1-(6-метил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этил]амино]пиридин-2-карбоксилат



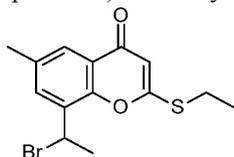
Смесь метил-6-хлор-3-[[[(1R)-1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этил]амино]пиридин-2-карбоксилата (150 мг, 346,48 мкмоль), фенолбороновой кислоты (168,99 мг, 1,39 ммоль), тиофен-2-карбонилокси-меди (132,14 мг, 692,97 мкмоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (40,04 мг, 34,65 мкмоль) и Cs_2CO_3 (338,67 мг, 1,04 ммоль) в 2-МеТГФ (2 мл) перемешивали при 90°C в течение 24 ч с получением черной суспензии. После охлаждения до комн. темп. фильтровали реакцию смесь и концентрировали до остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с использованием градиента EtOAc (0-30%) в петролейном эфире с получением продукта в виде желтого масла (88 мг, 54%). МС ЭР + m/z 449 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 20: 2-этилсульфанил-8-(1-гидроксиэтил)-6-метил-хромен-4-он



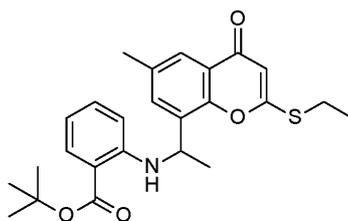
Раствор 8-ацетил-2-этилсульфанил-6-метил-хромен-4-она (8,30 г, 31,6 ммоль) в DCM (30 мл) и MeOH (30 мл) обрабатывали NaNH_4 (1,32 г, 34,8 ммоль) с добавлением по частям при 0°C и перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали DCM (2×100 мл). Объединенные органические 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]⁺.

Промежуточное соединение 21: 8-(1-бромэтил)-2-этилсульфанил-6-метил-хромен-4-он



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]⁺.

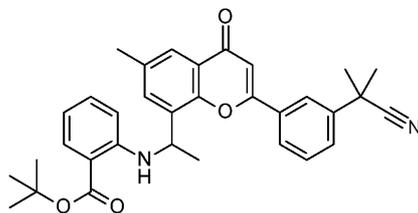
Промежуточное соединение 22: трет-бутил 2-[1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил)этиламино]бензоат



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. реакцию 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 безвод-

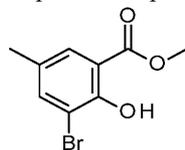
ным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением густого маслянистого вещества. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc в DCM (от 0% до 10%) с получением грязно-белой пены. Растирали с гептанами/DCM и промывали гептанами с получением продукта в виде белого твердого вещества (27,1 г, 81%). МС ЭР + m/z 440 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 23: трет-бутил-2-[1-[2-[3-(1-циано-1-метилэтил)фенил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензоат



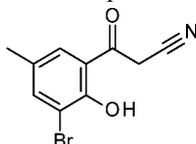
Объединяли трет-бутил-2-[1-(2-этилсульфанил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензоат (150 мг, 341 мкмоль), (3-(2-цианопропан-2-ил)фенил)бороновую кислоту (96,8 мг, 512 мкмоль), трис(дипалладиенацетон)дипалладий(0) (31,2 мг, 34,1 мкмоль), тиофен-2-карбоксилат меди (I) (97,6 мг, 512 мкмоль), карбонат цезия (334 мг, 1,02 ммоль) и три(2-фурил)фосфин (7,92 мг, 34,1 мкмоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и нагревали при 85°C в течение 12 ч. Неочищенную смесь продукта фильтровали, концентрировали и очищали на силикагелевой колонке (10-80% этилацетата в гептане) с получением продукта (110,0 мг, 62%). МС ИЭР m/z 523 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 24: метил-3-бром-2-гидрокси-5-метилбензоат



Бром (1,0 г, 6,3 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси метил-2-гидрокси-5-метилбензоата (1,0 г, 0,87 мл, 6,0 ммоль) и ацетата натрия (0,74 г, 9,0 ммоль) в AcOH (5 мл) при комн. темп. Через 15 мин добавляли воду (20 мл) и фильтровали. Твердые вещества промывали водой (5 мл) и предполагали количественный выход. МС ЭР + m/z 245 247 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 25: 3-(3-бром-2-гидрокси-5-метилфенил)-3-оксопропаннитрил



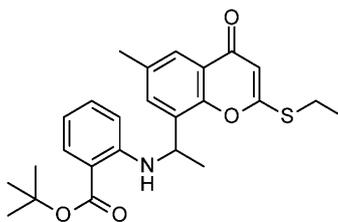
Гидрид натрия (408 мг, 60% масс, 10,2 ммоль) добавляли к раствору метил-3-бром-2-гидрокси-5-метилбензоата (1,00 г, 4,08 ммоль) в ТГФ (5 мл) при комн. темп. Через ~ 65 мин к вышеуказанной смеси добавляли ацетонитрил (234 мкл, 4,49 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться при комн. темп. в течение ~ 2 ч. Концентрировали реакционную смесь и добавляли EtOAc и AcOH к остатку и разбавляли гептанами. Полученные твердые вещества собирали посредством фильтрации и промывали гептанами с получением продукта в виде оранжевого твердого вещества (0,95 г, 92%). МС ЭР + m/z 254 256 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 26: 8-бром-6-метил-4-оксо-2-фенилхромен-3-карбонитрил



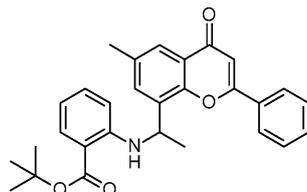
Бензоилхлорид (74,1 мг, 61,3 мкл, 527 мкмоль) добавляли к 3-(3-бром-2-гидрокси-5-метилфенил)-3-оксопропаннитрилу (134 мг, 527 мкмоль) в пиридине (4 мл) при комн. темп. Через 90 мин добавляли толуол (2 мл) и концентрировали реакционную смесь. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, элюируя DCM, с получением продукта (115 мг, 64%). МС ЭР + m/z 340 342 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 27 и промежуточное соединение 28: трет-бутил 2-[1-(2-этилсульфанил)-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил]этиламино]бензоат, изомер 1 и изомер 2



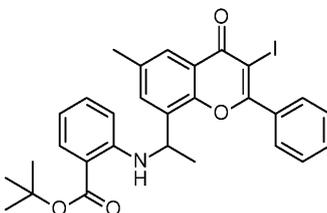
Трет-бутил 2-[1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксо-хромен-8-ил)этиламино]бензоат (22,04 г, 50,14 ммоль) разделяли на изомеры компонентов с использованием колонки Chiralcel OJ (8×34 см; 20 мкм), элюировали 100% MeOH с 0,2% DMEA с получением изомера 1 (11,3 г влажного вещества) и изомера 2 (12,9 г влажного вещества). МС ЭР + m/z 440 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 29: трет-Бутил-2-[1-(6-метил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этиламино]бензоат, изомер 2



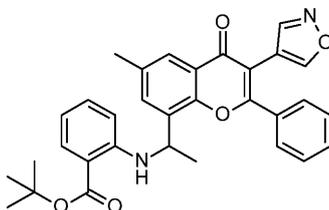
Объединяли трет-бутил-2-[1-(2-этилсульфанил-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензоат, изомер 2 (1,00 г, 2,27 ммоль), фенилбороновую кислоту (0,56 г, 4,55 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,21 г, 0,23 ммоль), тиофен-2-карбоксилат меди(I) (0,87 г, 4,55 ммоль), ацетат цинка (II) (0,84 г, 4,55 ммоль) и три(2-фурил)фосфин (0,26 г, 1,14 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и нагревали при 85°C в течение 12 ч. Неочищенную смесь продукта очищали с использованием колонки с силикагелем (10-60% этилацетата в гептане), впоследствии обращенно-фазовой хроматографией (0-100% ацетонитрила в воде с 0,1% TFA) с получением продукта (0,53 г, 48%). МС ЭР + m/z 456 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 30: трет-бутил-2-[1-(3-йод-6-метил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этиламино]бензоат, изомер 2



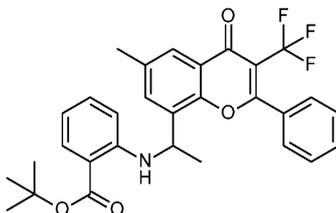
Сухую колбу, оснащенную якорем мешалки и перегородкой, продували газообразным аргоном и впоследствии загружали трет-бутил-2-[1-(6-метил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этиламино]бензоат, изомер 2 (0,53 г, 1,16 ммоль) и 3 мл сухого ТГФ. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане. После охлаждения по каплям через капельную воронку добавляли комплекс хлорида 2,2,6,6-тетраметилпиперидинилцинка и хлорида лития (1 М в ТГФ, 3,5 мл, 3,50 ммоль) в течение 30 мин. После завершения добавления оставляли реакционную смесь перемешиваться при комн. темп. в течение 7 ч. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и добавляли йод в сухом ТГФ (1 М, 1,39 мл, 1,39 ммоль) через капельную воронку. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при комн. темп. в течение 12 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, используя по 300 мл дихлорметана. Органические соединения объединяли, промывали водным раствором карбоната натрия, собирали, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (0-100% ацетонитрила в воде с 0,1% TFA), впоследствии с использованием колонки силикагеля (0-40% этилацетата в гептане) с получением продукта (0,43 г, 61%). МС ЭР + m/z 582 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 31: трет-бутил-2-[1-(3-изоксазол-4-ил-6-метил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этиламино]бензоат, изомер 2



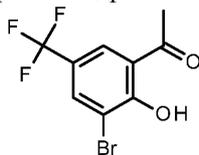
Объединяли трет-бутил-2-[1-(3-йод-6-метил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этиламино]бензоат, изомер 2 (0,34 г, 0,58 ммоль), 1,2-оксазол-4-илбороновую кислоту (0,098 г, 0,87 ммоль), фосфат калия (0,25 г, 1,16 ммоль) и дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (0,043 г, 0,058 ммоль) в смеси ТГФ:вода (4:1, 20 мл) и нагревали при 80°C в течение 16 ч. Неочищенную смесь продукта очищали с использованием колонки с силикагелем (0-10% этилацетата в DCM) с получением продукта (0,052 г, 16%). МС ЭР + m/z 523 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 32: трет-бутил-2-[1-[6-метил-4-оксо-2-фенил-3-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензоат, изомер 2



Объединяли трет-бутил-2-[1-(3-йод-6-метил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этиламино]бензоат, изомер 2 (0,086 г, 0,15 ммоль), йодид меди(I) (0,034 г, 0,18 ммоль) и метилдифтор(фторсульфонил)ацетат (0,14 г, 0,74 ммоль) в DMF (2 мл) и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (1 мл). Экстрагировали два раза с использованием 1 мл дихлорметана. Органические экстракты объединяли, сушили Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством силикагелевой колонки (0-20% этилацетата в DCM) с получением продукта (0,053 г, 68%). МС ЭР + m/z 524 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 33: 1-[3-бром-2-гидрокси-5-(трифторметил)фенил]этанон



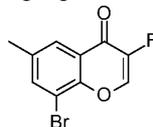
К смеси 2-бром-4-(трифторметил)фенола (50,0 г, 207 ммоль) в 1,4-диоксане (400 мл) добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (7,28 г, 10,37 ммоль) и трибутил(1-этоксивинил)станнан (90,0 г, 249 ммоль) в атмосфере N₂ и перемешивали при 95°C в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли HCl (1 М, 207 мл) и перемешивали при 50°C в течение 1 ч. После охлаждения до комн. темп. к смеси добавляли насыщенный водный раствор фторида калия (200 мл), перемешивали в течение 0,5 ч и фильтровали. Экстрагировали водный слой DCM (100 мл × 2). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (150 мл × 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 1-[2-гидрокси-5-(трифторметил)фенил]этанона (31 г, неочищенный). Смесь брома (29,0 г, 182 ммоль) в AcOH (50 мл) по каплям добавляли к смеси 1-[2-гидрокси-5-(трифторметил)фенил]этанона (31,0 г, 152 ммоль) и ацетата натрия (15,0 г, 182 ммоль) в AcOH (250 мл) при 0°C и перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в лед и воду (500 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре сушили в вакууме с получением продукта (31 г, выход: 72%).

Промежуточное соединение 34: (E)-1-(3-бром-2-гидрокси-5-метилфенил)-3-(диметиламино)проп-2-ен-1-он



Объединяли 1-(3-бром-2-гидрокси-5-метилфенил)этенон (13,06 г, 57,01 ммоль) и N,N-диметилформамид-диметилацеталь (7,57 мл, 57,01 ммоль) в толуоле (45 мл) и перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха, растворяли в горячей смеси этилацетат/гептан и фильтровали для удаления твердых веществ, которые отбрасывали. Фильтрат концентрировали до кристаллизации материала, впоследствии фильтровали. Твердые вещества промывали гептаном и сушили с получением продукта (9,92 г, 61%), который использовали в следующей реакции.

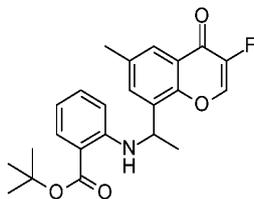
Промежуточное соединение 35: 8-бром-3-фтор-6-метилхромен-4-он



К перемешанному раствору (E)-1-(3-бром-2-гидрокси-5-метилфенил)-3-(диметиламино)проп-2-ен-1-она (9,92 г, 34,91 ммоль) в ТГФ (140 мл) добавляли бис(тетрафторборат) N-хлорметил-N-фтортриэтилендиаммония (12,37 г, 34,91 ммоль). Через 4 ч реакционную смесь концентрировали досуха.

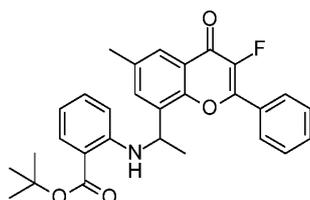
Остаток очищали посредством силикагелевой колонки (0-10% этилацетата в гептане) с получением продукта (4,14 г, 44%). МС ЭР + m/z 257 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 36: трет-бутил-2-[1-(3-фтор-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензоат



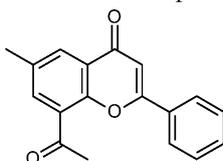
Промежуточное соединение 36 может быть получено в соответствии с вышеупомянутыми промежуточными соединениями. МС ЭР + m/z 398 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 37: трет-бутил-2-[1-(3-фтор-6-метил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этиламино]бензоат



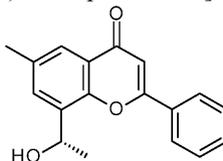
Сухую колбу, оснащенную якорем мешалки и перегородкой, продували газообразным аргоном и впоследствии загружали трет-бутил-2-[1-(3-фтор-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензоат (0,23 г, 0,57 ммоль) и хлорид магния (0,4 М в сухом ТГФ, 5,24 мл, 2,09 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до -5°C. После охлаждения по каплям через капельную воронку добавляли комплекс хлорида 2,2,6,6-тетраметилпиперидинилцинка и хлорида лития (1 М в ТГФ, 2,26 мл, 2,26 ммоль). После завершения добавления оставляли реакционную смесь перемешиваться при 0°C в течение 30 мин. По каплям через капельную воронку добавляли йод (1 М в сухом ТГФ, 1,13 мл, 1,13 ммоль) в течение 30 мин. Разбавляли дихлорметаном и промывали водным раствором тиосульфата натрия. Органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (0-100% этилацетата в гептане) с получением трет-бутил-2-[1-(3-фтор-2-йод-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензоата (0,14 г, 45%). МС ЭР + m/z 524 [M+H]⁺. Объединяли трет-бутил-2-[1-(3-фтор-2-йод-6-метил-4-оксохромен-8-ил)этиламино]бензоат (0,13 г, 0,25 ммоль), фенилбороновую кислоту (0,045 г, 0,37 ммоль), фосфат калия (0,11 г, 0,50 ммоль) и дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) (0,018 г, 0,025 ммоль) в смеси ТГФ:вода (4:1, 20 мл) и нагревали при 80°C в течение 15 мин. Неочищенную смесь продукта концентрировали, впоследствии очищали с использованием колонки с силикагелем (0-30% этилацетата в гептане) с получением продукта (0,060 г, 51%). МС ЭР + m/z 474 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 38: 8-ацетил-6-метил-2-фенилхромен-4-он



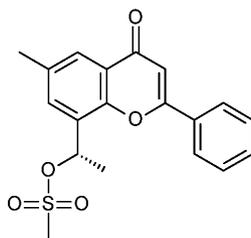
Промежуточное соединение 38 может быть получено в соответствии с вышеупомянутыми промежуточными соединениями. МС ЭР + m/z 279 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 39: 8-[(1S)-1-гидроксиэтил]-6-метил-2-фенилхромен-4-он



Раствор 8-ацетил-6-метил-2-фенилхромен-4-она (30 г, 108 ммоль), муравьиной кислоты (14,9 г, 324 ммоль) и RuCl(п-цимен)[(S,S)-Ts-DPEN] (CAS 192139-90-5, 2,04 г, 3,24 ммоль) в DCM (300 мл) перемешивали при 0-5°C. По каплям добавляли 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (4,93 г, 324 ммоль), поддерживая температуру ниже 10°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Разбавляли DCM (300 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором. Органические слои концентрировали, суспендировали в ацетонитриле (150 мл) в течение 30 мин и фильтровали с получением продукта (27,8 г, 91%). МС ЭР + m/z 281 [M+H]⁺.

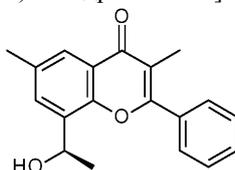
Промежуточное соединение 40: [(1S)-1-[6-метил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этил]метансульфонат



Раствор 8-[(1S)-1-гидроксиэтил]-6-метил-2-фенилхромен-4-она (30 г, 107 ммоль) в DCM (300 мл) перемешивали при 0-5°C. Добавляли метансульфоновый ангидрид (54,7 г, 314 ммоль) с последующим добавлением диизопропилэтиламина (41,5 г, 321 ммоль) по каплям, поддерживая температуру ниже 15°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Разбавляли DCM (150 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором. Органические экстракты сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением продукта (48,6 г, 100%).

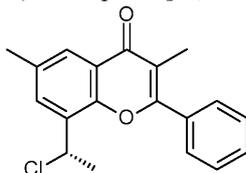
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,84 (д, J=6,5 Гц, 3H), 2,40 (с, 6H), 6,33 (к, J=6,3 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,59-7,67 (м, 3H), 7,81 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,90-7,94 (м, 1H), 8,12-8,20 (м, 2H).

Промежуточное соединение 41: 8-[(1R)-1-гидроксиэтил]-3,6-диметил-2-фенилхромен-4-он



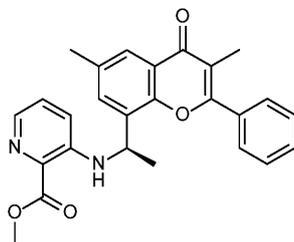
Промежуточное соединение 41 может быть получено в соответствии с вышеупомянутыми промежуточными соединениями. МС ЭР + m/z 295 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 42: 8-[(1S)-1-хлорэтил]-3,6-диметил-2-фенилхромен-4-он



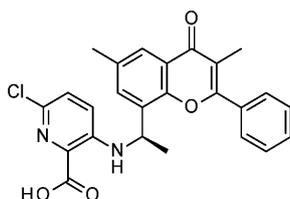
Раствор 8-[(1R)-1-гидроксиэтил]-3,6-диметил-2-фенилхромен-4-она (20 г, 68,0 ммоль) в циклопентилметиловом эфире (200 мл) перемешивали при комнатной температуре. Добавляли 2,4,6-трихлор[1,3,5]триазин (12,5 г, 68,0 ммоль), а затем DMF (7,9 мл, 102 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Разбавляли 2 М водным раствором гидроксида натрия (100 мл) и разделяли слои. Органические слои промывали водой (100 мл)/насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и 5% водным раствором хлорида лития (100 мл). Органические слои концентрировали и разбавляли изопропанолом (120 мл). Суспензию нагревали при 45°C в течение 2 ч и охлаждали до комнатной температуры. Медленно добавляли воду (80 мл). Фильтровали с получением продукта (18,4 г, 87%, э.и. 94%). МС ЭР + m/z 313 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 43: метил-3-[[[(1R)-1-(3,6-диметил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этил]амино]пиридин-2-карбоксилат



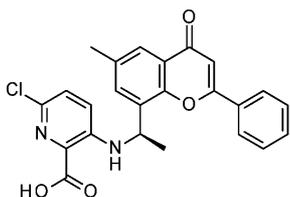
Раствор 8-[(1S)-1-хлорэтил]-3,6-диметил-2-фенилхромен-4-она (5,0 г, 16 ммоль) и метил-3-аминопиколината (15 г, 96 ммоль) в трет-амиловом спирте (25 мл) перемешивали при комнатной температуре. Добавляли триэтиламин (8,9 мл, 64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 24 ч, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Разбавляли метил-трет-бутиловым эфиром (25 мл) и 1 М водной соляной кислотой (25 мл). Фильтровали с получением продукта (4,7 г, 68%). МС ЭР + m/z 429 [M+H]⁺.

Пример 1. 6-Хлор-3-[[[(1R)-1-(3,6-диметил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота



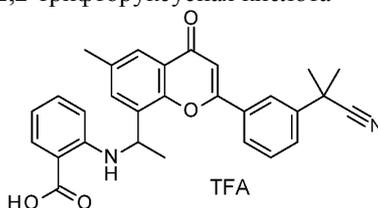
Смесь метил-6-хлор-3-[[[(1R)-1-(3,6-диметил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этил]амино]пиридин-2-карбоксилата (1 г, 2,16 ммоль) и NaOH (2 М, 7,35 мл) в MeOH (20 мл) перемешивали при 45°C в течение 2 ч с получением белой суспензии. Добавляли 10 мл воды, доводили pH до 3 с помощью 2 М водного раствора HCl и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Растирали остаток с ацетонитрилом (5 мл) с получением продукта в виде белого твердого вещества (418 мг, 42%). МС ЭР + m/z 449 [M+H]⁺.

Пример 2. 6-Хлор-3-[[[(1R)-1-(6-метил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота



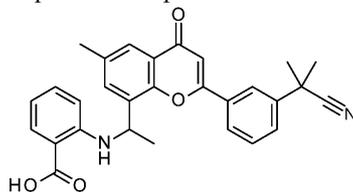
Твердый NaOH (124,74 мг, 3,12 ммоль) растворяли в воде (0,7 мл) и добавляли к смеси метил-6-хлор-3-[[[(1R)-1-(6-метил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этил]амино]пиридин-2-карбоксилата (700,00 мг, 1,56 ммоль) в MeOH (7 мл). Перемешивали смесь при 50°C в течение 1 ч с получением желтой суспензии. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл), pH доводили до 2 водным раствором HCl (2 М) и экстрагировали смесь DCM (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до остатка. Остаток растирали с кипящим ацетонитрилом (2×5 мл) с получением продукта в виде светло-желтого твердого вещества (293 мг, 43%). МС ЭР + m/z 435 [M+H]⁺.

Пример 3. 2-[1-[2-[3-(1-циано-1-метилэтил)фенил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, 2,2,2-трифторуксусная кислота



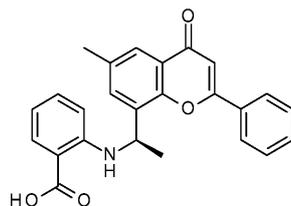
Объединяли трет-бутил-2-[1-[2-[3-(1-циано-1-метилэтил)фенил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензоат (110,0 мг, 210,5 мкмоль) и TFA (3,0 г, 2,0 мл, 26 ммоль) в DCM (2 мл) и нагревали при 40°C в течение 3 ч. Концентрировали реакционную смесь и очищали с использованием колонки C-18, элюировали 10-90% ацетонитрилом в воде (с 0,1% TFA в качестве добавки) с получением продукта (45,0 мг, 46%). МС ЭР + m/z 467 [M+H]⁺.

Пример 4 и пример 5. 2-[1-[2-[3-(1-циано-1-метилэтил)фенил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1 и изомер 2



Растворяли 2-[1-[2-[3-(1-циано-1-метилэтил)фенил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойную кислоту в форме соли с 2,2,2-трифторуксусной кислотой (40 мл) в MeOH (2,25 мл) и DCM (2,25 мл). Разделяли посредством сверхкритической флюидной хроматографии (Chiralpak AS-H, 250 мм × 21 мм; 20% масс. MeOH / 0,5% DMEA: 80% CO₂) с получением изомеров продукта (20 мг, 19 мг). МС ЭР+ m/z 467 [M+H]⁺ для обоих.

Пример 22. 2-[[[(1R)-1-(6-Метил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этил]амино]бензойная кислота



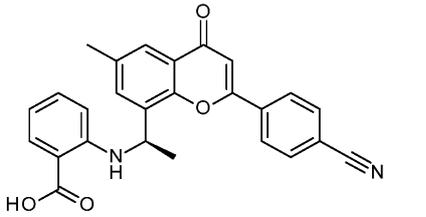
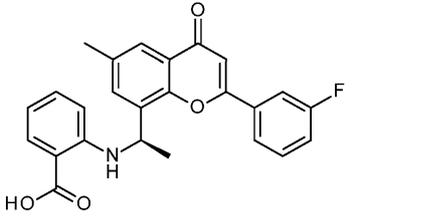
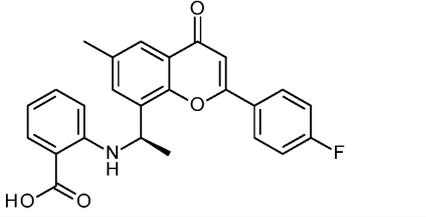
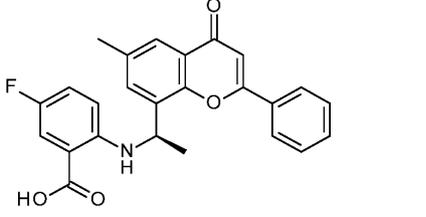
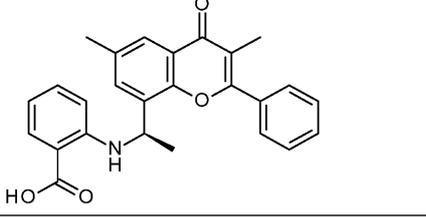
Раствор [(1S)-1-(6-метил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этил]метансульфоната (48,6 г, 107 ммоль) в DCM (480 мл) перемешивали при комнатной температуре. Добавляли антралиловую кислоту (44,0 г, 321 ммоль), затем медленно добавляя 2,6-лутидин (22,9 г, 214 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Разбавляли DCM (240 мл) и промывали 1 М водным раствором хлористоводородной кислоты (3×240 мл) и соевым раствором. Органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Суспендировали в ацетонитриле (200 мл) в течение 30 мин и фильтровали с получением продукта в виде желтого твердого вещества (24,2 г, 57%). МС ЭР- m/z 398 [M-H]⁻.

Следующие соединения в табл. 1 могут быть получены в соответствии со схемами 1-4 или вышеуказанными примерами.

Таблица 1

№ примера	Химическое название	Структура	МС ЭР + m/z
6	2-[1-(6,7-Дифтор-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		422 [M+H] ⁺
7	2-[1-[2-[4-(1-Цианоциклопропил)фенил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота		465 [M+H] ⁺
8	2-[1-[2-[4-(Диметилкарбамил)фенил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		471 [M+H] ⁺
9	2-[1-[6-Метил-2-(4-метилсульфофенил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		478 [M+H] ⁺

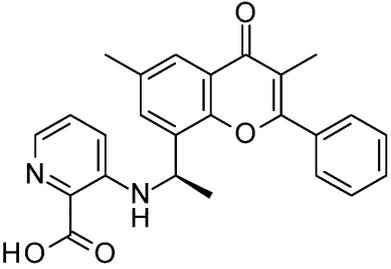
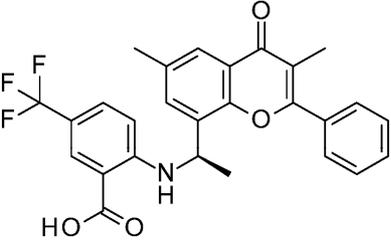
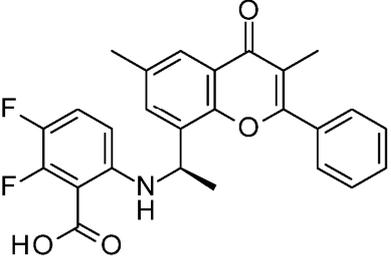
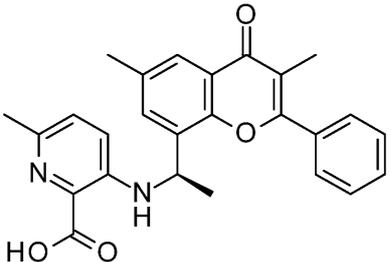
10	2-[1-(3-Циано-6-метил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		425 [M+H] ⁺
11	2-[[1-(1R)-1-[2-(2-Фторфенил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		418 [M+H] ⁺
12	2-[1-[6-Метил-2-[4-(1-метилциклопропил)фенил]-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		454 [M+H] ⁺
13	2-[1-[6-Метил-2-[3-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		480 [M+H] ⁺
14	2-[[1-(1R)-1-[6-Метил-2-(o-толил)-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		414 [M+H] ⁺
15	2-[[1-(1R)-1-[2-(2-Цианофенил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		425 [M+H] ⁺ 447 [M+Na] ⁺
16	2-[[1-(1R)-1-[2-(3-Цианофенил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		425 [M+H] ⁺

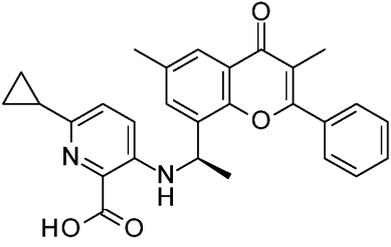
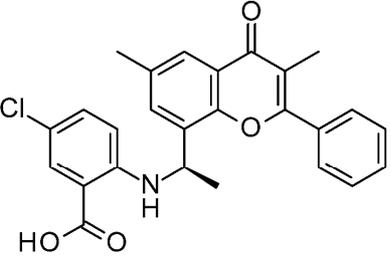
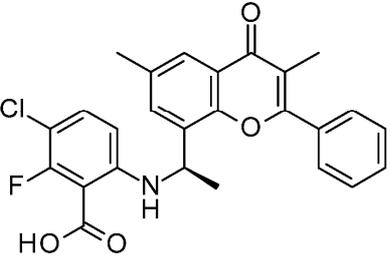
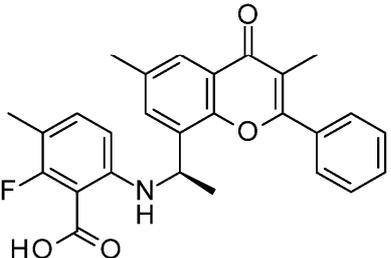
17	2-[[[(1R)-1-[2-(4- Цианофенил)-6- метил-4- оксохромен-8- ил]этил]амино]бен зойная кислота		425 [M+H] ⁺
18	2-[[[(1R)-1-[2-(3- Фторфенил)-6- метил-4- оксохромен-8- ил]этил]амино]бен зойная кислота		418 [M+H] ⁺
19	2-[[[(1R)-1-[2-(4- Фторфенил)-6- метил-4- оксохромен-8- ил]этил]амино]бен зойная кислота		418 [M+H] ⁺
20	5-Фтор-2-[[[(1R)-1- (6-метил-4-оксо-2- фенилхромен-8- ил]этил]амино]бен зойная кислота		418 [M+H] ⁺
21	2-[[[(1R)-1-(3,6- Диметил-4-оксо-2- фенилхромен-8- ил]этил]амино]бен зойная кислота		414 [M+H] ⁺

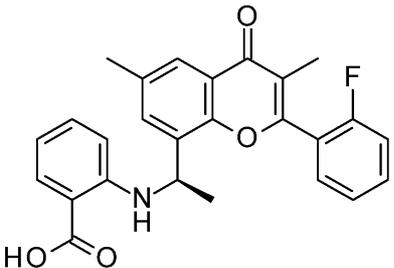
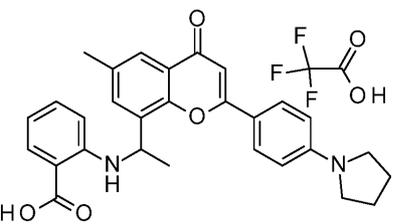
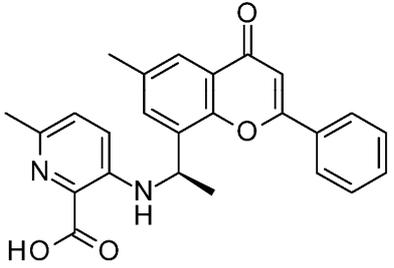
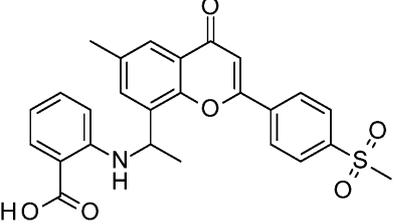
22	2-[[[(1R)-1-(6-Метил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этил]амино]бензойная кислота		400 [M+H] ⁺
23	2-Метил-5-[1-(6-метил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этиламино]тиазол-4-карбоновая кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		421 [M+H] ⁺
24	2-[[[(1R)-1-(6-Фтор-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этил]амино]бензойная кислота		404 [M+H] ⁺
25	2-[[[(1R)-1-[2-[4-(1-Циано-1-метилэтил)фенил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		467 [M+H] ⁺
26	3-[[[(1R)-1-(3,6-Диметил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этил]амино]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоновая кислота		483 [M+H] ⁺

27	3-[[[(1R)-1-(6-Метил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этил]амино]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоновая кислота		469 [M+H] ⁺
28	2-[[[(1R)-1-[2-(3-Фторфенил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		432 [M+H] ⁺
29	2-[[[(1R)-1-[2-(4-Фторфенил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		432 [M+H] ⁺
30	2-[[[(1R)-1-[2-(3-Цианофенил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		439 [M+H] ⁺
31	2-[[[(1R)-1-[2-(4-Цианофенил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		439 [M+H] ⁺

32	2-[[[(1R)-1-(6-Метил-2-(4-илфенил)-4-оксохромен-8-ил)этил]амино]бензойная кислота		467 [M+H] ⁺
33	2-[[[(1R)-1-(6-Метил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этил]амино]-5-(трифторметил)бензойная кислота		468 [M+H] ⁺
34	2-[[[(1R)-1-[2-(2-Цианофенил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил)этил]амино]бензойная кислота		439 [M+H] ⁺
35	6-Бром-3-[[[(1R)-1-(3,6-диметил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота		494 [M+H] ⁺

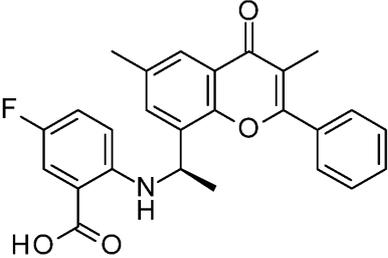
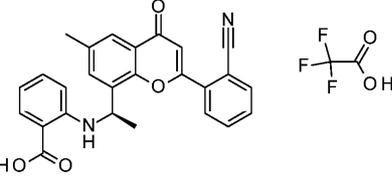
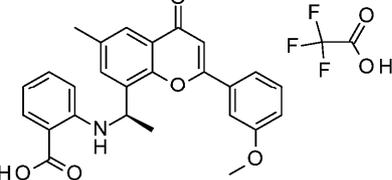
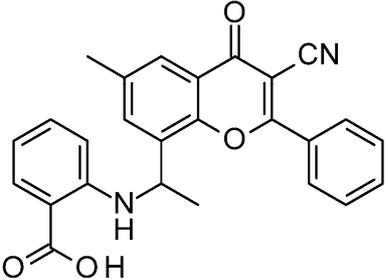
36	3-[[[(1R)-1-(3,6-Диметил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота		415 [M+H] ⁺
37	2-[[[(1R)-1-(3,6-Диметил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этил]амино]-5-(трифторметил)бензойная кислота		482 [M+H] ⁺
38	6-[[[(1R)-1-(3,6-Диметил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этил]амино]-2,3-дифторбензойная кислота		450 [M+H] ⁺
39	3-[[[(1R)-1-(3,6-Диметил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этил]амино]-6-метилпиридин-2-карбоновая кислота		429 [M+H] ⁺

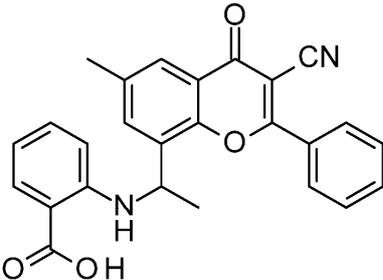
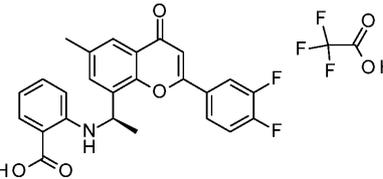
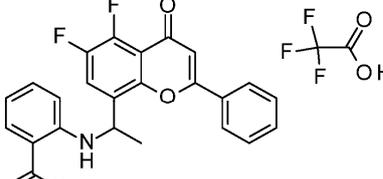
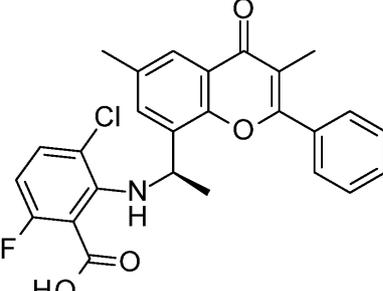
40	6-Циклопропил-3-[[[(1R)-1-(3,6-диметил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота		455 [M+H] ⁺
41	5-Хлор-2-[[[(1R)-1-(3,6-диметил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этил]амино]бензойная кислота		448 [M+H] ⁺
42	3-Хлор-6-[[[(1R)-1-(3,6-диметил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этил]амино]-2-фторбензойная кислота		466 [M+H] ⁺
43	6-[[[(1R)-1-(3,6-Диметил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этил]амино]-2-фтор-3-метилбензойная кислота		446 [M+H] ⁺

44	2-[[[(1R)-1-[2-(2-Фторфенил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		432 [M+H] ⁺
45	2-[1-[6-Метил-4-оксо-2-(4-пирролидин-1-илфенил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, 2,2,2-трифторуксусная кислота		469 [M+H] ⁺
46	6-Метил-3-[[[(1R)-1-(6-метил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота		415 [M+H] ⁺
47	2-[1-[6-Метил-2-(4-метилсульфонилфенил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		478 [M+H] ⁺

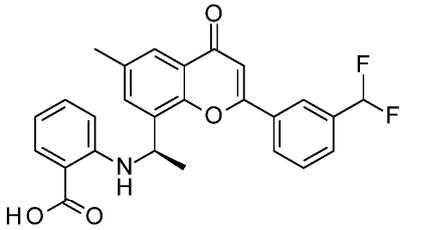
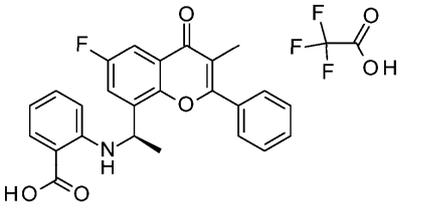
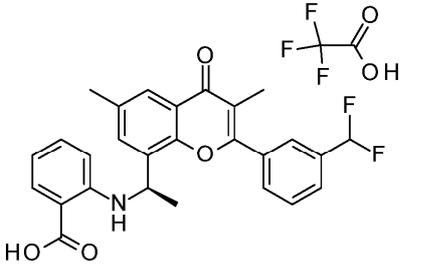
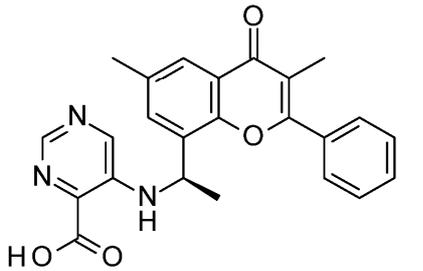
48	2-[1-[6-Метил-2-(4-метилсульфонилфенил)-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		478 [M+H] ⁺
49	2-[1-[2-[4-(Диметилкарбамил)фенил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		471 [M+H] ⁺
50	2-[1-[2-[4-(Диметилкарбамил)фенил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		471 [M+H] ⁺
51	2-[[1-(1R)-1-[2-(4-циано-2-фторфенил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота, 2,2,2-трифторуксусная кислота		443 [M+H] ⁺
52	2-[1-[2-[4-(1-цианоциклопропил)фенил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		465 [M+H] ⁺

53	2-[1-[2-[4-(1- Цианоциклопропи л)фенил]-6-метил- 4-оксохромен-8- ил]этиламино]бенз ойная кислота, изомер 2		465 [M+H] ⁺
54	2-[1-[6-Метил-4- оксо-2-(4- пирролидин-1- илфенил)хромен- 8- ил]этиламино]бенз ойная кислота, изомер 1		469 [M+H] ⁺
55	2-[1-[6-Метил-4- оксо-2-(4- пирролидин-1- илфенил)хромен- 8- ил]этиламино]бенз ойная кислота, изомер 2		469 [M+H] ⁺
56	2-[[1-(1R)-1-[2-(4- Циано-3- фторфенил-6- метил-4- оксохромен-8- ил]этил]амино]бен зойная кислота 2,2,2- трифторуксусная кислота		443 [M+H] ⁺
57	2-[[1-(1R)-1-[2-(2,4- Дифторфенил)-6- метил-4- оксохромен-8- ил]этил]амино]бен зойная кислота 2,2,2- трифторуксусная кислота		436 [M+H] ⁺

58	2-[[[(1R)-1-(3,6-Диметил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этил]амино]-5-фторбензойная кислота		432 [M+H] ⁺
59	2-[[[(1R)-1-[2-(2-Цианофенил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота, 2,2,2-трифторуксусная кислота		425 [M+H] ⁺
60	2-[[[(1R)-1-[2-(3-Метоксифенил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота, 2,2,2-трифторуксусная кислота		430 [M+H] ⁺
61	2-[1-(3-Циано-6-метил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота, изомер 1		425 [M+H] ⁺

62	2-[1-(3-Циано-6-метил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота, изомер 2		425 [M+H] ⁺
63	2-[[1-(1-[2-(3,4-дифторфенил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этил)амино]бензойная кислота, 2,2,2-трифторуксусная кислота		436 [M+H] ⁺
64	2-[1-(5,6-Дифтор-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота, 2,2,2-трифторуксусная кислота		422 [M+H] ⁺
65	3-Хлор-2-[[1-(1-(3,6-диметил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этил)амино]-6-фторбензойная кислота		466 [M+H] ⁺

66	2-[[[(1R)-1-[2-(4-Метоксифенил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		430 [M+H] ⁺
67	2-[[[(1R)-1-[2-(2-Метоксифенил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		430 [M+H] ⁺
68	2-[[[(1R)-1-[2-(3,5-Дифторфенил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		436 [M+H] ⁺
69	2-[[[(1R)-1-(3,6-Диметил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этил]амино]-6-фторбензойная кислота		432 [M+H] ⁺
70	2-[[[(1R)-1-[6-Метил-4-оксо-2-фенил-3-(трифторметил)хромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		468 [M+H] ⁺

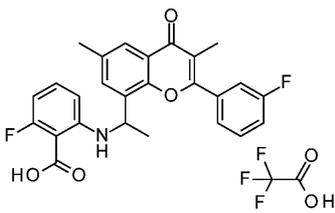
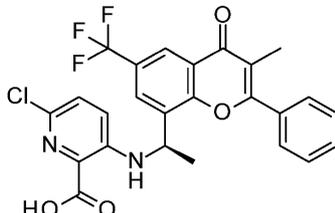
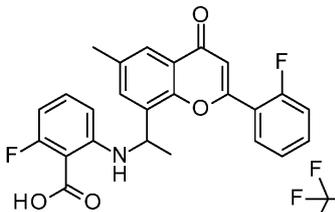
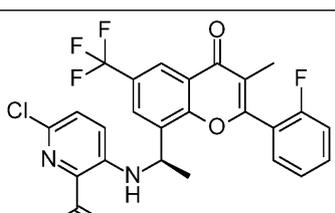
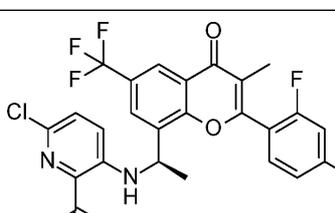
71	2-[[[(1R)-1-[2-[3-(Диформетил)фенил]-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		450 [M+H] ⁺
72	2-[[[(1R)-1-(6-Фтор-3-метил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этил]амино]бензойная кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		418 [M+H] ⁺
73	2-[[[(1R)-1-[2-[3-(Диформетил)фенил]-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		464 [M+H] ⁺
74	5-[[[(1R)-1-(3,6-Диметил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этил]амино]пиримидин-4-карбоновая кислота		416 [M+H] ⁺

75	2-[[[(1R)-1-[2-(2,4-Дифторфенил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		450 [M+H] ⁺
76	2-Хлор-6-[[[(1R)-1-(3,6-диметил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этил]амино]бензойная кислота		448 [M+H] ⁺
77	5-Бром-2-[[[(1R)-1-(3,6-диметил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этил]амино]бензойная кислота		494 [M+H] ⁺
78	2-[[[(1R)-1-[2-(3,4-Дифторфенил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		450 [M+H] ⁺
79	2-[[[(1R)-1-(3-Йод-6-метил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этил]амино]бензойная кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		526 [M+H] ⁺

80	2-[[[(1R)-1-[2-[3-(Дифторметил)фенил]-6-фтор-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		454 [M+H] ⁺
81	6-Хлор-3-[[[(1R)-1-[2-(2,4-дифторфенил)-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота		525 [M+H] ⁺
82	6-Хлор-3-[[[(1R)-1-[4-оксо-2-фенил-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота		489 [M+H] ⁺
83	2-[[[(1R)-1-[2-[3-(Дифторметил)фенил]-6-фтор-3-метил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		468 [M+H] ⁺
84	2-[[[(1R)-1-(6-Фтор-3-метил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этил]амино]бензойная кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		418 [M+H] ⁺

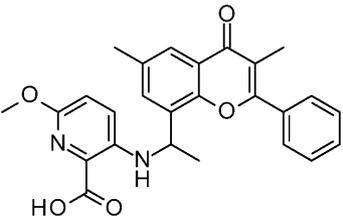
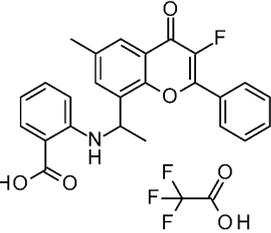
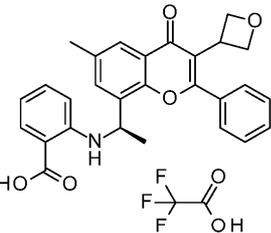
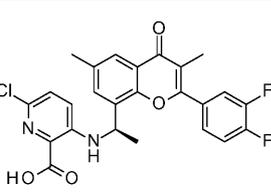
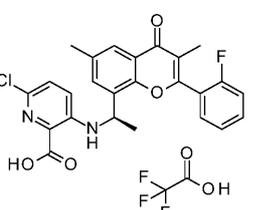
85	2-[[[(1R)-1-(3-Изоксазол-4-ил-6-метил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этил]амино]бензойная кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		467 [M+H] ⁺
86	2-[1-[4-Оксо-2-фенил-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		454 [M+H] ⁺
87	2-[1-[4-Оксо-2-фенил-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		454 [M+H] ⁺
88	6-Хлор-3-[[[(1R)-1-[2-(3,4-дифторфенил)-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота		525 [M+H] ⁺
89	3-[1-(3,6-Диметил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этиламино]-6-метоксипиридин-2-карбоновая кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		445 [M+H] ⁺

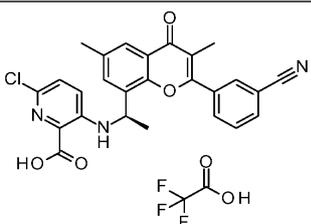
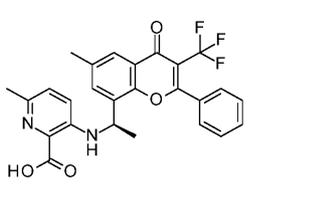
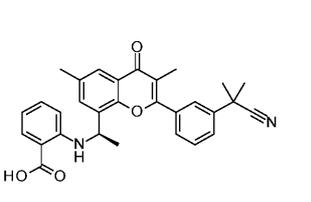
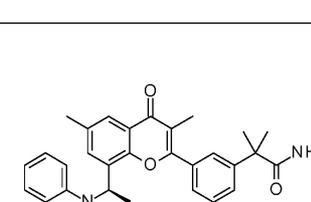
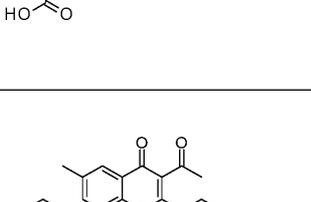
90	2-[[[(1R)-1-[2-(2,4-Дифторфенил)-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		490 [M+H] ⁺
91	6-Хлор-3-[[[(1R)-1-[3-метил-4-оксо-2-фенил-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота		503 [M+H] ⁺
92	2-[[[(1R)-1-[2-(2,3-Дифторфенил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		450 [M+H] ⁺
93	3-[1-[2-(2-Фторфенил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]пиридин-2-карбоновая кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		433 [M+H] ⁺
94	2-Фтор-6-[1-[2-(2-фторфенил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		450 [M+H] ⁺

95	2-Фтор-6-[1-[2-(3-фторфенил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		450 [M+H] ⁺
96	6-Хлор-3-[[[(1R)-1-[2-(3,4-дифторфенил)-3-метил-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота		539 [M+H] ⁺
97	2-Фтор-6-[1-[2-(2-фторфенил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		436 [M+H] ⁺
98	6-Хлор-3-[[[(1R)-1-[2-(2-фторфенил)-3-метил-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота		521 [M+H] ⁺
99	6-Хлор-3-[[[(1R)-1-[2-(2,4-дифторфенил)-3-метил-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота		539 [M+H] ⁺

100	6-Хлор-3-[[[(1R)-1-[2-(3-цианофенил)-3-метил-4-оксо-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота		528 [M+H] ⁺
101	6-Метил-3-[1-[6-метил-4-оксо-2-фенил-3-(трифторметил)хромен-8-ил]этиламино]пиридин-2-карбоновая кислота, 2,2,2-трифторуксусная кислота		483 [M+H] ⁺
102	2-[[[(1R)-1-[3-Метил-4-оксо-2-фенил-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		468 [M+H] ⁺
103	2-Фтор-6-[1-[2-(2-фторфенил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		450 [M+H] ⁺
104	2-Фтор-6-[1-[2-(2-фторфенил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		450 [M+H] ⁺

105	2-Фтор-6-[1-[2-(3-фторфенил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		450 [M+H] ⁺
106	2-Фтор-6-[1-[2-(3-фторфенил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		450 [M+H] ⁺
107	2-Фтор-6-[1-[2-(2-фторфенил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 1		436 [M+H] ⁺
108	2-Фтор-6-[1-[2-(2-фторфенил)-6-метил-4-оксохромен-8-ил]этиламино]бензойная кислота, изомер 2		436 [M+H] ⁺
109	3-[1-(3,6-Диметил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этиламино]-6-метоксипиридин-2-карбоновая кислота, изомер 1		445 [M+H] ⁺

110	3-[1-(3,6-Диметил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этиламино]-6-метоксипиридин-2-карбоновая кислота, изомер 2		445 [M+H] ⁺
111	2-[1-(3-Фтор-6-метил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		418 [M+H] ⁺
112	2-[[1-(1R)-1-[6-Метил-3-(оксетан-3-ил)-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		456 [M+H] ⁺
113	6-Хлор-3-[[1-(1R)-1-[2-(3,4-дифторфенил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота		
114	6-Хлор-3-[[1-(1R)-1-[2-(2-фторфенил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		467 [M+H] ⁺

115	6-Хлор-3-[[[(1R)-1-[2-(3-цианофенил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		474 [M+H] ⁺
116	6-Метил-3-[[[(1R)-1-[6-метил-4-оксо-2-фенил-3-(трифторметил)хромен-8-ил]этил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота		483 [M+H] ⁺
117	2-[[[(1R)-1-[2-[3-(1-циано-1-метилэтил)фенил]-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		481 [M+H] ⁺
118	2-[[[(1R)-1-[2-[3-(2-амино-1,1-диметил-2-оксоэтил)фенил]-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		499 [M+H] ⁺
119	2-[[[(1R)-1-(3-ацетил-6-метил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этил]амино]бензойная кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		442 [M+H] ⁺

120	3-[[[(1R)-1-[2-(3,4-Дифторфенил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота		451 [M+H] ⁺
121	6-Хлор-3-[[[(1R)-1-[2-(3-цианофенил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота		474 [M+H] ⁺
122	3-[[[(1R)-1-[3-Метил-4-оксо-2-фенил-6-(трифторметил)хромен-8-ил]этил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота		469 [M+H] ⁺
123	3-[[[(1R)-1-[2-(3,4-Дифторфенил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоновая кислота		519 [M+H] ⁺
124	3-[[[(1R)-1-[2-(3,4-Дифторфенил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]-6-метилпиридин-2-карбоновая кислота		465 [M+H] ⁺
125	3-[[[(1R)-1-[2-(3-Цианофенил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота		440 [M+H] ⁺

126	3-[[[(1R)-1-[2-(3- Цианофенил)-3,6- диметил-4- оксохромен-8- ил]этил]амино]-6- (трифторметил)пи- ридин-2- карбоновая кислота		508 [M+H] ⁺
127	3-[[[(1R)-1-[2-(3- Цианофенил)-3,6- диметил-4- оксохромен-8- ил]этил]амино]-6- метилпиридин-2- карбоновая кислота		454 [M+H] ⁺
128	2-[[[(1R)-1-[2-(3- Цианофенил)-3,6- диметил-4- оксохромен-8- ил]этил]амино]-5- (трифторметил)бе- нзойная кислота		507 [M+H] ⁺
129	2-[[[(1R)-1-[2-(3- Цианофенил)-3,6- диметил-4- оксохромен-8- ил]этил]амино]-5- фторбензойная кислота		457 [M+H] ⁺
130	2-[[[(1R)-1-[2-(2,4- Дифторфенил)-3,6- диметил-4- оксохромен-8- ил]этил]амино]-6- фторбензойная кислота 2,2,2- трифторуксусная кислота		468 [M+H] ⁺
131	6-Хлор-3-[[[(1R)-1- [2-(2,4- дифторфенил)-3,6- диметил-4- оксохромен-8- ил]этил]амино]пи- ридин-2-карбоновая кислота 2,2,2-		485 [M+H] ⁺

	трифторуксусная кислота		
132	2-[1-(3-Фтор-6-метил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота, изомер 1		418 [M+H] ⁺
133	2-[1-(3-Фтор-6-метил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этиламино]бензойная кислота, изомер 2		418 [M+H] ⁺
134	3-[[[(1R)-1-[2-(3-Фторфенил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]-6-метилпиридин-2-карбоновая кислота		447 [M+H] ⁺
135	6-Метокси-3-[[[(1R)-1-(3,6-диметил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		445 [M+H] ⁺
136	3-[[[(1R)-1-[2-(3-Фторфенил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота		433 [M+H] ⁺
137	2-[[[(1R)-1-(3,6-Диметил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этил]амино]пиридин-3-карбоновая кислота		415 [M+H] ⁺

138	3-[[[(1R)-1-(3,6-Диметил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этил]амино]пиридин-4-карбоновая кислота		415 [M+H] ⁺
139	6-Хлор-3-[[[(1R)-1-[6-метил-4-оксо-2-фенил-3-(трифторметил)хромен-8-ил]этил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		503 [M+H] ⁺
140	6-Хлор-3-[1-(3-йод-6-метил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этиламино]пиридин-2-карбоновая кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		561 [M+H] ⁺
141	6-Бром-3-[[[(1R)-1-[2-(3-цианофенил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота		520 [M+H] ⁺
142	3-[[[(1R)-1-[2-(2-Фторфенил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота		433 [M+H] ⁺
143	2-Фтор-6-[[[(1R)-1-[2-(3-фторфенил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		450 [M+H] ⁺

	кислота		
144	5-Хлор-2-[[[(1R)-1-[2-(3-цианопенил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		473 [M+H] ⁺
145	5-Хлор-2-[[[(1R)-1-[2-(3-фторфенил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		466 [M+H] ⁺
146	5-Хлор-2-[[[(1R)-1-[2-(3,4-дифторфенил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		484 [M+H] ⁺
147	5-Хлор-2-[[[(1R)-1-[2-(2-фторфенил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		466 [M+H] ⁺
148	3-[[[(1R)-1-[2-(2-Фторфенил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]-6-метилпиридин-2-карбоновая кислота		447 [M+H] ⁺
149	2-[[[(1R)-1-[2-(4-Метоксикарбонилфенил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		472 [M+H] ⁺

150	2-[[[(1R)-1-[2-(3-Метоксикарбонил фенил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		472 [M+H] ⁺
151	2-[[[(1R)-1-[3,6-Диметил-2-[4-(метилкарбамоил) фенил]-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		471 [M+H] ⁺
152	2-[[[(1R)-1-[3,6-Диметил-2-[3-(метилкарбамоил) фенил]-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		471 [M+H] ⁺
153	6-Хлор-3-[1-(3-йод-6-метил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этиламино]пиридин-2-карбоновая кислота, изомер 1		561 [M+H] ⁺
154	6-Хлор-3-[1-(3-йод-6-метил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этиламино]пиридин-2-карбоновая кислота, изомер 2		561 [M+H] ⁺
155	2-Метокси-5-[[[(1R)-1-(3,6-диметил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этил]амино]пиримидин-4-карбоновая кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		446 [M+H] ⁺

156	2-[[[(1R)-1-[6-Метил-4-оксо-2-фенил-3-(3-пиридил)хромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота, соль с 2,2,2-трифторуксусная кислота		477 [M+H] ⁺
157	5-Циано-2-[[[(1R)-1-(3,6-диметил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этил]амино]бензойная кислота, изомер 1		439 [M+H] ⁺
158	5-Циано-2-[[[(1R)-1-(3,6-диметил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этил]амино]бензойная кислота, изомер 2		439 [M+H] ⁺
159	6-Циано-3-[[[(1R)-1-(3,6-диметил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота, изомер 1		440 [M+H] ⁺
160	6-Циано-3-[[[(1R)-1-(3,6-диметил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил)этил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота, изомер 2		440 [M+H] ⁺
161	2-[[[(1R)-1-[3,6-Диметил-2-[4-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		494 [M+H] ⁺

162	2-[[[(1R)-1-[3,6-Диметил-4-оксо-2-[4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]хромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		480 [M+H] ⁺
163	2-[[[(1R)-1-[6-Метил-4-оксо-2-[4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]хромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		466 [M+H] ⁺
164	2-[[[(1R)-1-[3,6-Диметил-2-[4-(1-метилпиразол-4-ил)фенил]-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		494 [M+H] ⁺
165	2-[[[(1R)-1-[2-[4-(3,5-Диметил-1H-пиразол-4-ил)фенил]-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		508 [M+H] ⁺
166	2-[[[(1R)-1-[3,6-Диметил-4-оксо-2-[3-(1H-пиразол-3-ил)фенил]хромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		480 [M+H] ⁺
167	2-[[[(1R)-1-[3,6-Диметил-4-оксо-2-[3-(1H-пиразол-4-ил)фенил]хромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		480 [M+H] ⁺

168	2-[[[(1R)-1-[3,6-Диметил-4-оксо-2-[4-(1H-пиразол-5-ил)фенил]хромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		480 [M+H] ⁺
169	2-[[[(1R)-1-[3,6-Диметил-4-оксо-2-[4-(1H-пиразол-5-ил)фенил]хромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		494 [M+H] ⁺
170	2-[[[(1R)-1-[2-(3-Циано-2-фторфенил)-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		457 [M+H] ⁺
171	2-[[[(1R)-1-[3-(2-Карбоксиэтиламино)-6-метил-4-оксо-2-фенилхромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		487 [M+H] ⁺
172	2-[[[(1R)-1-[2-[4-(4-Цианофенил)фенил]-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		515 [M+H] ⁺
173	2-[[[(1R)-1-[2-[4-(3-Цианофенил)фенил]-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		515 [M+H] ⁺

174	2-[[[(1R)-1-[2-[3-(2-Цианофенил)фенил]-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		515 [M+H] ⁺
175	2-[[[(1R)-1-[2-[3-(4-Цианофенил)фенил]-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		515 [M+H] ⁺
176	2-[[[(1R)-1-[2-[3-(3-Цианофенил)фенил]-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		515 [M+H] ⁺
177	2-[[[(1R)-1-[2-[4-(2-Цианофенил)фенил]-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота		515 [M+H] ⁺
178	2-[[[(1R)-1-[2-[3-(4-Цианопиразол-1-ил)фенил]-3,6-диметил-4-оксохромен-8-ил]этил]амино]бензойная кислота 2,2,2-трифторуксусная кислота		505 [M+H] ⁺

Таблица 2

№ прим.	Перечень строк ЯМР
1	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,58 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,07 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 5,09–5,11 (м, 1H), 6,95 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,58–7,59 (м, 3H), 7,78–7,81 (м, 3H), 8,72 (с, 1H)
2	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,62 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 2,34 (с, 3H), 5,20–5,23 (м, 1H), 6,74 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 7,51 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,57–7,62 (м, 3H), 7,73 (с, 1H), 8,13 (д, J = 8,0, 2,0 Гц, 2H), 9,88 (с, 1H)
3	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,66–1,74 (м, 3H), 1,77 (уш. с, 6H), 2,37 (уш. с, 3H), 5,26–5,44 (м, 1H), 6,47–6,62 (м, 2H), 7,18–7,28 (м, 2H), 7,55 (уш. с, 1H), 7,63–7,71 (м, 1H), 7,74–7,86 (м, 3H), 8,09–8,18 (м, 1H), 8,25 (уш. с, 1H), 8,41–8,50 (м, 1H), 12,65–12,99 (м, 1H)
5	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,71 (уш. д, J = 5,26 Гц, 3H), 1,77 (уш. с, 6H), 2,29–2,44 (м, 4H), 5,34 (уш. с, 1H), 6,49–6,57 (м, 2H), 7,22 (уш. с, 2H), 7,55 (уш. с, 1H), 7,64–7,69 (м, 1H), 7,77 (уш. с, 1H), 7,82 (уш. д, J = 8,56 Гц, 1H), 8,13 (уш. д, J = 7,46 Гц, 1H), 8,25 (уш. с, 1H), 8,45 (уш. с, 1H), 12,61–12,94 (м, 1H)
6	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ м.д. 1,90 (уш. д, J = 5,4 Гц, 3H), 5,56 (уш. д, J = 4,8 Гц, 1H), 6,52–6,65 (м, 1H), 6,66–6,78 (м, 1H), 7,05 (с, 1H), 7,20–7,33 (м, 1H), 7,55–7,72 (м, 3H), 7,85–7,98 (м, 2H), 8,11–8,22 (м, 2H)
7	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,61–1,72 (м, 5H), 1,88 (уш. с, 2H), 2,37 (уш. с, 3H), 5,33 (уш. с, 1H), 6,52 (уш. д, J = 8,68 Гц, 1H), 6,57 (уш. с, 1H), 7,11 (уш. с, 1H), 7,19–7,26 (м, 1H), 7,52 (уш. д, J = 7,95 Гц, 2H), 7,56 (уш. с, 1H), 7,76 (уш. с, 1H), 7,83 (уш. д, J = 7,58 Гц, 1H), 8,16 (уш. д, J = 7,46 Гц, 2H), 8,44 (уш. с, 1H), 12,79 (уш. с, 1H)
8	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,63–1,74 (м, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,93 (с, 3H), 3,02 (с, 3H), 5,35 (с, 1H), 6,51–6,57 (м, 2H), 7,15 (с, 1H), 7,20–7,26 (м, 1H), 7,56–7,62 (м, 3H), 7,77 (с, 1H), 7,82 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 8,45 (с, 1H), 12,81 (с, 1H)
9	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,64–1,72 (м, 3H), 2,38 (с, 3H), 3,32–3,40 (м, 4H), 5,35 (с, 1H), 6,51–6,58 (м, 2H), 7,21–7,29 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,83 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 8,41 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 12,83 (с, 1H)
10	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,63 (ус, 3H), 2,40 (ус, 3H), 5,19 (ус, 1H), 6,50 (д, J = 7,70 Гц, 1H), 6,56–6,59 (м, 1H), 7,19–7,23 (м, 1H), 7,64 (ус, 1H), 7,69–7,73 (м, 2H), 7,76 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,83 (м, 2H), 8,14 (уд, J = 6,9 Гц, 2H), 8,38 (ус, 1H), 12,75 (ус, 1H)
11	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,62 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,36 (с, 3H), 5,23–5,25 (м, 1H), 6,44 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,53 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 7,15–7,20 (м, 1H), 7,44–7,55 (м, 2H), 7,56 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,65–7,69 (м, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,81 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,04–8,05 (м, 1H), 8,57 (с, 1H)
12	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 0,87 (уш. с, 2H) 0,91–1,01 (м, 2H) 1,44 (уш. с, 3H) 1,63–1,74 (м, 3H) 2,37 (уш. с, 3H) 5,27–5,37 (м, 1H) 6,49–6,60 (м, 2H) 7,02–7,09 (м, 1H) 7,18–7,28 (м, 1H) 7,36–7,46 (м, 2H) 7,53–7,61 (м, 1H) 7,73–7,78 (м, 1H) 7,79–7,86 (м, 1H) 8,00–8,09 (м, 2H) 8,40–8,49 (м, 1H) 12,68–12,96 (м, 1H)
13	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,72 (уш. д, J = 3,6 Гц, 3H), 2,38 (уш. с, 3H), 3,83–3,94 (м, 3H), 5,42 (с, 1H), 6,51–6,63 (м, 2H), 7,18–7,31 (м, 2H), 7,53–7,63 (м, 2H), 7,75–7,89 (м, 3H), 7,90–8,00 (м, 1H), 8,00–8,10 (м, 1H), 8,24–8,38 (м, 2H), 8,41–8,55 (м, 1H), 12,65–12,96 (м, 1H)

14	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,56 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,50 (с, 3H), 5,13–5,15 (м, 1H), 6,38 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,52–6,56 (м, 2H), 7,16–7,18 (м, 1H), 7,40–7,41 (м, 2H), 7,46–7,49 (м, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,67 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,78–7,82 (м, 2H), 8,37 (д, J = 4,0 Гц, 1H)
15	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,53 (д, J = 5,6 Гц, 3H), 2,34 (с, 3H), 5,27–5,29 (м, 1H), 6,34–6,38 (м, 3H), 6,87 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,82 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,94 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 8,11–8,14 (м, 2H), 9,84 (с, 1H)
16	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,65 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,36 (с, 3H), 5,38–5,39 (м, 1H), 6,50–6,55 (м, 2H), 7,16–7,20 (м, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,57 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,77–7,81 (м, 2H), 8,07–8,08 (м, 2H), 8,45 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H)
17	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,66 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,32–5,35 (м, 1H), 6,51–6,57 (м, 2H), 7,22–7,25 (м, 2H), 7,58 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,81 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,04–8,06 (м, 2H), 8,31–8,33 (м, 2H), 8,45 (с, 1H), 12,79 (с, 1H)
18	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,67 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,34–5,35 (м, 1H), 6,50–6,57 (м, 2H), 7,18–7,22 (м, 2H), 7,43–7,48 (м, 1H), 7,57 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,62–7,64 (м, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,82 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,97–8,01 (м, 2H), 8,55 (с, 1H), 12,84 (уш. с, 1H)
19	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,66 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 2,36 (с, 3H), 5,32–5,33 (м, 1H), 6,50–6,57 (м, 2H), 7,08 (с, 1H), 7,21 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,42 (т, J = 8,8 Гц, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,82 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,19–8,22 (м, 2H), 8,47 (с, 1H), 12,83 (уш. с, 1H)
20	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,67 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 2,36 (с, 3H), 5,31–5,32 (м, 1H), 6,51–6,52 (м, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,11–7,14 (м, 1H), 7,52–7,54 (м, 2H), 7,57–7,62 (м, 3H), 7,75 (с, 1H), 8,13–8,14 (м, 2H), 8,29 (с, 1H), 13,15 (уш. с, 1H)
21	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,58 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,09 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 5,10–5,13 (м, 1H), 6,44 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,54 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,19–7,21 (м, 1H), 7,52 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,58–7,60 (м, 3H), 7,79–7,82 (м, 4H), 8,39 (с, 1H), 12,74 (уш. с, 1H)
22	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,68 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,36 (с, 3H), 5,32–5,35 (м, 1H), 6,51–6,57 (м, 2H), 7,08 (с, 1H), 7,19–7,24 (м, 1H), 7,56–7,60 (м, 4H), 7,75 (с, 1H), 7,82 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,13 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 8,45 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 12,88 (уш. с, 1H)
23	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,72 (д, J = 6,72 Гц, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 5,07–5,16 (м, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,57–7,64 (м, 3H), 7,66 (д, J = 2,08 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 1,34 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 6,72 Гц, 1H), 8,12 (дд, J = 7,95, 1,59 Гц, 2H), 12,17 (уш. с, 1H)
24	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,70 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 5,36–5,39 (м, 1H), 6,51 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,58 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,20–7,24 (м, 1H), 7,53 (дд, J = 8,8, 3,2 Гц, 1H), 7,60–7,64 (м, 4H), 7,83 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,14–8,16 (м, 2H), 8,44 (с, 1H), 12,73 (с, 1H)
25	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,68 (уш. д, J = 6,60 Гц, 3H), 1,75 (с, 6H), 2,37 (с, 3H), 5,30–5,39 (м, 1H), 6,50–6,60 (м, 2H), 7,13 (с, 1H), 7,23 (т, J = 7,04 Гц, 1H), 7,52–7,61 (м, 1H), 7,71–7,79 (м, 3H), 7,83 (д, J

	= 7,24 Гц, 1H), 8,21 (д, J = 8,44 Гц, 2H), 8,45 (уш. д, J = 5,99 Гц, 1H), 12,80 (уш. с, 1H)
26	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,63 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,07 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,17–5,24 (м, 1H), 7,02–7,07 (м, 1H), 7,56–7,58 (м, 4H), 7,63 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,78–7,80 (м, 3H), 8,63 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 13,32 (с, 1H)
27	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,72 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 2,36 (с, 3H), 5,39–5,46 (м, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,16 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,56–7,62 (м, 4H), 7,66 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 8,13 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 8,75 (д, J = 6,0 Гц, 1H)
28	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), 5,11–5,14 (м, 1H), 6,46 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,54 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,20 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 7,42–7,48 (м, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,66–7,69 (м, 3H), 7,78–7,82 (м, 2H), 8,36–8,37 (м, 1H)
29	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,58 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,06 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,10–5,13 (м, 1H), 6,46 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,55 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 7,20 (т, J = 6,8 Гц, 1H), 7,41–7,46 (м, 2H), 7,53 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,78–7,80 (м, 2H), 7,86–7,90 (м, 2H), 8,37–8,38 (м, 1H)
30	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,58 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 2,06 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,13–5,15 (м, 1H), 6,47 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,53 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,18 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,79–7,83 (м, 3H), 8,07 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,13 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,39 (с, 1H)
31	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,56 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,06 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 5,08–5,10 (м, 1H), 6,45 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,53 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,18 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,77–7,80 (м, 2H), 7,98–8,00 (м, 2H), 8,05–8,07 (м, 2H), 8,38 (с, 1H)
32	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,69 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,34–5,37 (м, 1H), 6,54–6,58 (м, 2H), 7,16 (с, 1H), 7,24 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,82 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,15 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 8,28–8,31 (м, 3H), 8,43 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 12,79 (с, 1H)
33	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,71 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,41–5,46 (м, 1H), 6,72 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,53–7,60 (м, 5H), 7,72 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,11–8,13 (м, 2H), 8,82 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 13,43 (с, 1H)
34	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,54 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,92 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,07–5,10 (м, 1H), 6,42 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,51 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,13 (т, J = 6,8 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,77–7,84 (м, 3H), 7,94–7,95 (м, 2H), 8,13 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H)
35	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,60 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,07 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,10–5,17 (м, 1H), 6,95 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,58–7,59 (м, 3H), 7,77–7,79 (м, 3H), 8,30 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 13,08 (с, 1H)
36	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,61 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,08 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,14–5,17 (м, 1H), 7,08 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,30–7,34 (м, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,58–7,60 (м, 3H), 7,79–7,84 (м, 4H), 8,64 (д, J = 6,4 Гц, 1H)

37	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 1,70 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 5,19–5,23 (м, 1H), 6,46 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,40–7,44 (м, 2H), 7,54–7,56 (м, 3H), 7,66–7,68 (м, 2H), 7,98 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,44 (д, J = 6,0 Гц, 1H)
38	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,56 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 2,08 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,04–5,06 (м, 1H), 6,18–6,21 (м, 1H), 7,22–7,26 (м, 1H), 7,51 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,58–7,60 (м, 3H), 7,78–7,80 (м, 3H), 7,86 (с, 1H)
39	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,56 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 2,08 (с, 3H), 2,35–2,37 (м, 6H), 5,04–5,06 (м, 1H), 6,18–6,21 (м, 1H), 7,22–7,26 (м, 1H), 7,51 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,58–7,60 (м, 3H), 7,78–7,80 (м, 3H), 7,86 (с, 1H)
40	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 0,82–0,84 (м, 4H), 1,58 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,94–2,00 (м, 1H), 2,07 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 5,11–5,15 (м, 1H), 6,93 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,58–7,59 (м, 3H), 7,78–7,81 (м, 3H), 8,10 (д, J = 6,4 Гц, 1H)
41	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), 5,09–5,12 (м, 1H), 6,48 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,23 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,58–7,60 (м, 3H), 7,74 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,79–7,80 (м, 3H), 8,34 (с, 1H), 13,17 (с, 1H)
42	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,55 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 2,08 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,05–5,07 (м, 1H), 6,23 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,22 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,58–7,60 (м, 3H), 7,78–7,80 (м, 3H), 8,10 (с, 1H)
43	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,54 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,01 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 5,04–5,05 (м, 1H), 6,15 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,01 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 7,05–7,06 (м, 1H), 7,58–7,60 (м, 3H), 7,77–7,80 (м, 4H)
44	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,55 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 1,92 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 5,02–5,05 (м, 1H), 6,40 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,53 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,18 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,42–7,50 (м, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,62–7,73 (м, 1H), 7,78–7,80 (м, 3H), 8,36 (с, 1H)
45	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ м.д. 1,65 (д, J = 5,6 Гц, 3H), 1,98 (с, 4H), 2,29 (с, 3H), 4,02 (с, 4H), 5,23 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 6,29 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,47–6,52 (м, 1H), 6,55 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 6,65 (с, 1H), 7,10 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,72–7,80 (м, 3H), 7,90 (д, J = 7,8 Гц, 1H)
46	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,69 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,36 (с, 6H), 5,35–5,38 (м, 1H), 7,08–7,10 (м, 2H), 7,23 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,58–7,63 (м, 3H), 7,76 (с, 1H), 8,13–8,15 (м, 2H), 8,52 (д, J = 6,8 Гц, 1H)
48	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,64–1,72 (м, 3H), 2,38 (с, 3H), 3,32–3,40 (м, 4H), 5,35 (с, 1H), 6,51–6,58 (м, 2H), 7,21–7,29 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,83 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 8,41 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 12,83 (с, 1H)
50	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,63–1,74 (м, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,93 (с, 3H), 3,02 (с, 3H), 5,35 (с, 1H), 6,51–6,57 (м, 2H), 7,15 (с, 1H), 7,20–7,26 (м, 1H), 7,56–7,62 (м, 3H), 7,77 (с, 1H), 7,82 (д, J = 7,7 Гц,

	¹ H), 8,19 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 8,45 (с, 1H), 12,81 (с, 1H)
51	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,63 (д, J = 6,60 Гц, 3H), 2,38 (с, 3H), 5,20 – 5,28 (м, 1H), 6,48 (д, J = 8,56 Гц, 1H), 6,56 (т, J = 7,40 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 7,21 (т, J = 7,53 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 1,96 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 1,10 Гц, 1H), 7,79 – 7,83 (м, 1H), 7,91 – 7,96 (м, 1H), 8,15 – 8,20 (м, 1H), 8,24 (т, J = 7,82 Гц, 1H), 8,40 (уш. д, J = 5,99 Гц, 1H), 12,76 (уш. с, 1H)
52	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,61–1,72 (м, 5H), 1,88 (уш. с, 2H), 2,37 (уш. с, 3H), 5,33 (уш. с, 1H), 6,52 (уш. д, J = 8,68 Гц, 1H), 6,57 (уш. с, 1H), 7,11 (уш. с, 1H), 7,19–7,26 (м, 1H), 7,52 (уш. д, J = 7,95 Гц, 2H), 7,56 (уш. с, 1H), 7,76 (уш. с, 1H), 7,83 (уш. д, J = 7,58 Гц, 1H), 8,16 (уш. д, J = 7,46 Гц, 2H), 8,44 (уш. с, 1H), 12,79 (уш. с, 1H)
53	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,61–1,72 (м, 5H), 1,88 (уш. с, 2H), 2,37 (уш. с, 3H), 5,33 (уш. с, 1H), 6,52 (уш. д, J = 8,68 Гц, 1H), 6,57 (уш. с, 1H), 7,11 (уш. с, 1H), 7,19–7,26 (м, 1H), 7,52 (уш. д, J = 7,95 Гц, 2H), 7,56 (уш. с, 1H), 7,76 (уш. с, 1H), 7,83 (уш. д, J = 7,58 Гц, 1H), 8,16 (уш. д, J = 7,46 Гц, 2H), 8,44 (уш. с, 1H), 12,79 (уш. с, 1H)
55	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ м.д. 1,65 (д, J = 5,6 Гц, 3H), 1,98 (с, 4H), 2,29 (с, 3H), 4,02 (с, 4H), 5,23 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 6,29 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,47–6,52 (м, 1H), 6,55 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 6,65 (с, 1H), 7,10 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,72–7,80 (м, 3H), 7,90 (д, J = 7,8 Гц, 1H)
56	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,59 (д, J = 6,60 Гц, 3H), 2,30 (с, 3H), 5,27 – 5,35 (м, 1H), 6,44–6,52 (м, 2H), 7,15 (т, J = 6,91 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,51 (д, J = 1,96 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,74 (д, J = 7,37 Гц, 1H), 8,06–8,12 (м, 2H), 8,22 (д, J = 10,51 Гц, 1H), 8,34 (уш. д, J = 5,99 Гц, 1H), 12,69 (уш. с, 1H)
57	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,63 (д, J = 6,60 Гц, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,21 – 5,29 (м, 1H), 6,48 (д, J = 8,44 Гц, 1H), 6,56 (т, J = 7,27 Гц, 1H), 6,82 (с, 1H), 7,19 – 7,25 (м, 1H), 7,32 – 7,38 (м, 1H), 7,55–7,62 (м, 2H), 7,76 (д, J = 1,34 Гц, 1H), 7,79 – 7,83 (м, 1H), 8,10 – 8,17 (м, 1H), 8,40 (д, J = 6,24 Гц, 1H), 12,75 (уш. с, 1H)
58	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,57 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,08 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 5,01–5,15 (м, 1H), 6,45 (дд, J = 7,2, 4,4 Гц, 1H), 7,12–7,12 (м, 1H), 7,51–7,52 (м, 2H), 7,59–7,60 (м, 3H), 7,78–7,81 (м, 3H), 8,17 (с, 1H)
59	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,60 (д, J = 6,60 Гц, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,17–5,38 (м, 1H), 6,47–6,57 (м, 2H), 6,93 (с, 1H), 7,12–7,20 (м, 1H), 7,56 (д, J = 2,08 Гц, 1H), 7,77–7,87 (м, 3H), 7,94 (тд, J = 7,76, 1,22 Гц, 1H), 8,06–8,16 (м, 2H), 8,29–8,41 (м, 1H), 12,76 (уш. с, 1H)
60	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,67–1,73 (м, 3H) 2,37 (с, 3H) 3,87 (с, 3H) 5,28–5,39 (м, 1H) 6,50–6,59 (м, 2H) 7,13–7,16 (м, 1H) 7,17–7,27 (м, 2H) 7,49–7,54 (м, 1H) 7,54–7,58 (м, 1H) 7,62–7,66 (м, 1H) 7,70–7,78 (м, 2H) 7,80–7,85 (м, 1H) 8,41–8,47 (м, 1H) 12,68–12,96 (м, 1H)
61	¹ H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,62 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 2,40 (с, 3H), 5,15–5,21 (м, 1H), 6,51–6,58 (м, 2H), 7,20–7,23 (м, 1H), 7,64–7,83 (м, 7H), 8,13–8,16 (м, 2H), 12,97–13,03 (м, 1H)

62	^1H ЯМР (400,13 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,60–1,78 (м, 3H), 2,40 (с, 3H), 5,14–5,19 (м, 1H), 6,41–6,48 (м, 1H), 6,50–6,55 (м, 1H), 7,15–7,19 (м, 1H), 7,77–7,82 (м, 7H), 8,14–8,16 (м, 2H)
63	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ м.д. 1,65 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 2,31 (с, 3H), 5,25 (к, J = 6,6 Гц, 1H), 6,41 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,47 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 7,10 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,35–7,43 (м, 1H), 7,55 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,72–7,77 (м, 1H), 7,78–7,86 (м, 2H), 7,89 (ддд, J = 11,3, 7,5, 2,2 Гц, 1H)
64	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,69 (д, J = 6,60 Гц, 3H), 5,27–5,36 (м, 1H), 6,50 (д, J = 8,31 Гц, 1H), 6,60 (т, J = 7,40 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,23 (т, J = 7,19 Гц, 1H), 7,57–7,67 (м, 3H), 7,70 – 7,76 (м, 1H), 7,82 – 7,86 (м, 1H), 8,10–8,18 (м, 2H), 8,39 (уш. д, J = 5,62 Гц, 1H), 12,81 (уш. с, 1H)
65	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,47 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,04 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 5,46–5,47 (м, 1H), 6,53 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 7,12–7,14 (м, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,58–7,60 (м, 3H), 7,62 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,72–7,74 (м, 3H)
66	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,68 (д, J = 6,72 Гц, 3H), 2,33–2,40 (м, 3H), 3,87 (с, 3H), 5,28–5,38 (м, 1H), 6,50–6,59 (м, 2H), 6,98–7,00 (м, 1H), 7,11–7,16 (м, 2H), 7,21–7,26 (м, 1H), 7,54–7,56 (м, 1H), 7,73–7,76 (м, 1H), 7,81–7,85 (м, 1H), 8,10 (д, J = 9,05 Гц, 2H), 8,44 (д, J = 6,60 Гц, 1H), 12,77 (уш. с, 1H)
67	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,64 (д, J = 6,60 Гц, 3H), 2,37 (с, 3H), 3,95 (с, 3H), 5,20–5,28 (м, 1H), 6,47 (д, J = 8,56 Гц, 1H), 6,56 (т, J = 7,52 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 7,13–7,30 (м, 3H), 7,52–7,62 (м, 2H), 7,73–7,77 (м, 1H), 7,82 (дд, J = 8,07, 1,59 Гц, 1H), 7,92 (дд, J = 7,76, 1,65 Гц, 1H), 8,39 (уш. д, J = 6,60 Гц, 1H), 12,71–12,86 (м, 1H)
68	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,67 (д, J = 6,60 Гц, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,35 – 5,44 (м, 1H), 6,52–6,60 (м, 2H), 7,20–7,27 (м, 2H), 7,52–7,60 (м, 2H), 7,76 (с, 1H), 7,82 (д, J = 7,58 Гц, 1H), 7,85–7,91 (м, 2H), 8,40 (уш. д, J = 6,11 Гц, 1H), 12,75 (уш. с, 1H)
69	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,57 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,08 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,07–5,11 (м, 1H), 6,26 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,32 (дд, J = 11,6, 8,0 Гц, 1H), 7,14–7,16 (м, 1H), 7,52 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,58–7,60 (м, 3H), 7,78–7,81 (м, 3H), 8,08 (д, J = 6,0 Гц, 1H)
70	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,55 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 2,38 (с, 3H), 5,00 (м, 1H), 6,43 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,56 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,20 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,58–7,68 (м, 4H), 7,76–7,82 (м, 4H), 8,33 (уд, J = 6,0 Гц, 1H), 12,80 (ус, 1H)
71	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,69 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,36 (уш. т, J = 6,4 Гц, 1H), 6,51–6,59 (м, 2H), 7,15–7,20 (м, 2H), 7,23 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,77 (уш. с, 2H), 7,83 (уш. д, J = 7,9 Гц, 2H), 8,29–8,35 (м, 2H), 8,44 (уш. д, J = 6,0 Гц, 1H), 12,80 (уш. с, 1H)
72	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,58–1,66 (м, 3H) 2,06–2,16 (м, 3H) 5,10–5,19 (м, 1H) 6,42–6,50 (м, 1H) 6,52–6,62 (м, 1H) 7,14–7,27 (м, 1H) 7,48–7,56 (м, 1H) 7,59–7,72 (м, 4H) 7,82–7,87 (м, 3H) 8,33–8,39 (м, 1H) 12,77–12,94 (м, 1H)

73	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,59 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 2,09 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 3,17 (с, 1H), 5,12 (уш. д, J = 5,4 Гц, 1H), 6,46 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,55 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,15–7,23 (м, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,74–7,83 (м, 3H), 8,00 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 8,01 (с, 1H), 8,36 (уш. д, J = 5,3 Гц, 1H), 12,79 (уш. с, 1H)
74	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,62 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 2,07 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,27–5,33 (м, 1H), 7,57–7,60 (м, 4H), 7,79–7,80 (м, 3H), 7,81 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,48 (с, 1H)
75	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,55 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,90 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 5,01–5,05 (м, 1H), 6,40 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,52 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 7,15–7,17 (м, 1H), 7,33–7,34 (м, 1H), 7,52–7,54 (м, 2H), 7,78–7,80 (м, 2H), 7,84–7,88 (м, 1H), 8,38 (с, 1H)
76	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,55 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,09 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 5,05–5,08 (м, 1H), 6,34–6,41 (м, 2H), 6,66 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,06 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,56–7,61 (м, 4H), 7,78–7,81 (м, 3H)
77	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,58 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,08 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,07–5,13 (м, 1H), 6,42 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,32 (к, J = 7,2 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 2 Гц, 1H), 7,58–7,60 (м, 3H), 7,78–7,80 (м, 3H), 7,85–7,86 (м, 1H), 8,33–8,36 (м, 1H), 13,17 (с, 1H)
78	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ м.д. 1,66 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 5,14–5,21 (м, 1H), 6,45 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,55 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,18 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,44–7,57 (м, 1H), 7,61 (с, 2H), 7,74 (т, J = 9,3 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,91 (д, J = 7,9 Гц, 1H)
79	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,56 (уш. д, J = 6,60 Гц, 3H) 2,38 (с, 3H) 5,04 (уш. с, 1H) 6,43 (д, J = 8,56 Гц, 1H) 6,55 (т, J = 7,46 Гц, 1H) 7,20 (т, J = 7,76 Гц, 1H) 7,55–7,58 (м, 1H) 7,58–7,63 (м, 3H) 7,78–7,83 (м, 2H) 7,87–7,94 (м, 2H) 8,34 (уш. д, J = 4,77 Гц, 1H) 12,70–12,93 (м, 1H)
80	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ м.д. 1,77 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 5,40 (к, J = 6,7 Гц, 1H), 6,48 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,60 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 6,93 (т, J = 56,0 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 7,21 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,50–7,56 (м, 1H), 7,67–7,82 (м, 3H), 7,94 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,22–8,26 (м, 2H)
81	¹ H ЯМР (400,21 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,66 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 5,27 (с, 1H), 6,92–6,96 (м, 2H), 7,12 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,39 (тд, J = 8,4, 2,3 Гц, 1H), 7,58–7,64 (м, 1H), 7,96 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,17–8,23 (м, 2H), 9,34–9,39 (м, 1H)
82	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,76 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 5,46 (квинтет, J = 6,6 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,32 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,61–7,68 (м, 3H), 7,99 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,19 (д, J = 7,3 Гц, 2H), 8,24 (с, 1H), 8,42 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 13,22–13,23 (м, 1H)
83	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,61 (уш. д, J = 6,4 Гц, 3H), 2,09 (с, 3H), 5,14 (уш. д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,45 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,57 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 7,04–7,31 (м, 2H), 7,45–7,59 (м, 1H), 7,66 (дд, J = 7,8, 2,3 Гц, 1H), 7,74–7,85 (м, 3H), 7,97–8,04 (м, 2H), 8,35 (уш. с, 1H), 12,82 (уш. с, 1H)
85	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,62 (уш. д, J = 6,36 Гц, 3H) 2,40 (с, 3H) 5,16 (уш. с, 1H) 6,49 (уш. д, J = 8,56 Гц, 1H) 6,57 (уш. т, J = 7,46 Гц, 1H) 7,23 (уш. т, J = 7,70 Гц, 1H) 7,49–7,62 (м, 4H) 7,66 (уш. д,

	J = 7,58 Гц, 2H) 7,79–7,87 (м, 2H) 8,13 (с, 1H) 8,38 (уш. д, J = 5,50 Гц, 1H) 9,01 (с, 1H) 12,82 (уш. с, 1H)
86	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,73 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 5,42 (квинтет, J = 6,4 Гц, 1H), 6,54 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,58–6,61 (м, 1H), 7,20–7,24 (м, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,60–7,67 (м, 3H), 7,84 (дд, J = 1,5, 7,9 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,18–8,22 (м, 3H), 8,46 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 12,82–12,89 (м, 1H)
87	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,73 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 5,42 (квинтет, J = 6,4 Гц, 1H), 6,54 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,58–6,61 (м, 1H), 7,20–7,24 (м, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,60–7,67 (м, 3H), 7,84 (дд, J = 1,5, 7,9 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,18–8,22 (м, 3H), 8,46 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 12,82–12,89 (м, 1H)
88	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,74 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 5,48–5,54 (м, 1H), 7,17 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,32–7,34 (м, 2H), 7,68–7,73 (м, 1H), 7,99 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,08–8,10 (м, 1H), 8,23 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,28–8,33 (м, 1H), 8,39 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 13,20–13,23 (м, 1H)
89	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,59 (уш. д, J = 6,6 Гц, 3H), 2,08 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 5,07–5,24 (м, 1H), 6,78–6,89 (м, 1H), 7,04–7,14 (м, 1H), 7,48–7,55 (м, 1H), 7,57–7,67 (м, 3H), 7,76–7,89 (м, 3H), 7,93–8,07 (м, 1H), 12,06–12,42 (м, 1H)
90	¹ H ЯМР (500,11 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,68 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 5,32 (дд, J = 1,7, 2,5 Гц, 1H), 6,47–6,59 (м, 2H), 6,97 (с, 1H), 7,18–7,21 (м, 1H), 7,38 (тд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,59–7,64 (м, 1H), 7,82–7,84 (м, 1H), 7,97 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,16–8,22 (м, 2H), 8,63–8,65 (м, 1H)
91	¹ H ЯМР (500,11 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,64 (д, J = 6,1 Гц, 3H), 2,12 (с, 3H), 5,18–5,23 (м, 1H), 6,74 (с, 1H), 7,17–7,23 (м, 2H), 7,63 (с, 3H), 7,85 (с, 2H), 7,92–7,97 (м, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,97–9,01 (м, 1H)
92	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,55 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 1,94 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 5,05 (м, 1H), 6,42 (д, J = 8,31 Гц, 1H), 6,54 (м, 1H), 7,19 (м, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,55 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,62 (м, 1H), 7,73 (м, 1H), 7,79 (м, 2H), 8,34 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 12,74 (уш. с, 1H)
93	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,47–1,58 (м, 3H), 1,84 (д, J = 1,6 Гц, 3H), 2,26–2,35 (м, 3H), 5,02 (квинтет, J = 6,5 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,23–7,32 (м, 1H), 7,32–7,43 (м, 2H), 7,47–7,53 (м, 1H), 7,56–7,66 (м, 1H), 7,67–7,81 (м, 3H), 8,54 (уш. д, J = 6,6 Гц, 1H)
94	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,54 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 1,91 (д, J = 1,4 Гц, 3H), 2,37 (с, 3H), 4,96–5,05 (м, 1H), 6,21 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,34 (дд, J = 11,4, 8,0 Гц, 1H), 7,14 (тд, J = 8,2, 6,3 Гц, 1H), 7,41–7,54 (м, 3H), 7,64–7,72 (м, 1H), 7,76–7,81 (м, 2H), 8,09 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 13,19 (уш. с, 1H)
95	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,57 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 2,07 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,02–5,16 (м, 1H), 6,27 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,35 (дд, J = 11,4, 8,0 Гц, 1H), 7,16 (тд, J = 8,3, 6,3 Гц, 1H), 7,41–7,54 (м, 2H), 7,58–7,72 (м, 3H), 7,78 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,95–8,22 (м, 1H), 13,19 (уш. с, 1H)
96	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,65–1,67 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,10 (с, 3H), 5,24–5,29 (м, 1H), 7,14–7,16 (м, 1H), 7,29–7,31 (м, 1H), 7,69–7,74 (м, 2H), 7,95–7,99 (м, 1H), 8,00 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,27 (д, J = 1,3

	Гц, 1H), 8,33–8,35 (м, 1H), 13,12–13,15 (м, 1H)
97	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,59 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,15–5,19 (м, 1H), 6,16 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,27 (дд, J = 10,0, 8,4 Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,98–7,02 (м, 1H), 7,44–7,71 (м, 2H), 8,58 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,62–7,72 (м, 1H), 7,75–7,76 (м, 1H), 8,06 (тд, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 8,32 (уш. с, 1H), 13,19 (уш. с, 1H)
98	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,64 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,95 (д, J = 1,3 Гц, 3H), 5,14–5,19 (м, 1H), 7,09 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,45–7,51 (м, 2H), 7,69–7,74 (м, 1H), 7,81 (тд, J = 7,5, 1,4 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,28–8,31 (м, 2H), 13,14–13,16 (м, 1H)
99	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,68–1,69 (м, 3H), 1,94 (с, 3H), 5,23–5,24 (м, 1H), 7,16–7,17 (м, 1H), 7,38–7,41 (м, 2H), 7,58–7,61 (м, 1H), 7,91–7,93 (м, 1H), 8,03–8,07 (м, 1H), 8,35–8,36 (м, 2H), 13,20–13,27 (м, 1H)
100	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,66 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 2,10 (с, 3H), 5,27–5,31 (м, 1H), 7,13–7,15 (м, 1H), 7,28–7,29 (м, 1H), 7,84 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,17 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,30–8,33 (м, 3H), 13,14–13,15 (м, 1H)
101	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,57 (уш. д, J = 6,5 Гц, 3H), 2,37–2,42 (м, 6H), 5,05 (уш. с, 1H), 7,11 (уш. д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,24 (уш. д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,57–7,64 (м, 4H), 7,76 (уш. д, J = 7,3 Гц, 2H), 7,82 (с, 1H), 8,36 (уш. с, 1H)
102	¹ H ЯМР (500,11 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,64 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 2,13 (с, 3H), 5,18–5,23 (м, 1H), 6,48 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,59 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,21 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 7,63–7,64 (м, 3H), 7,82–7,86 (м, 3H), 7,93 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,38 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 12,79–12,87 (м, 1H)
103	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,54 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 1,91 (д, J = 1,4 Гц, 3H), 2,37 (с, 3H), 4,96–5,05 (м, 1H), 6,21 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,34 (дд, J = 11,4, 8,0 Гц, 1H), 7,14 (тд, J = 8,2, 6,3 Гц, 1H), 7,41–7,54 (м, 3H), 7,64–7,72 (м, 1H), 7,76–7,81 (м, 2H), 8,09 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 13,19 (уш. с, 1H)
104	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,54 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 1,91 (д, J = 1,4 Гц, 3H), 2,37 (с, 3H), 4,96–5,05 (м, 1H), 6,21 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,34 (дд, J = 11,4, 8,0 Гц, 1H), 7,14 (тд, J = 8,2, 6,3 Гц, 1H), 7,41–7,54 (м, 3H), 7,64–7,72 (м, 1H), 7,76–7,81 (м, 2H), 8,09 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 13,19 (уш. с, 1H)
105	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,57 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 2,07 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,02–5,16 (м, 1H), 6,27 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,35 (дд, J = 11,4, 8,0 Гц, 1H), 7,16 (тд, J = 8,3, 6,3 Гц, 1H), 7,41–7,54 (м, 2H), 7,58–7,72 (м, 3H), 7,78 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,95–8,22 (м, 1H), 13,19 (уш. с, 1H)
106	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,57 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 2,07 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,02–5,16 (м, 1H), 6,27 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,35 (дд, J = 11,4, 8,0 Гц, 1H), 7,16 (тд, J = 8,3, 6,3 Гц, 1H), 7,41–7,54 (м, 2H), 7,58–7,72 (м, 3H), 7,78 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,95–8,22 (м, 1H), 13,19 (уш. с, 1H)
107	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,59 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,37 (с,

	3H), 5,15–5,19 (м, 1H), 6,16 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,27 (дд, J = 10,0, 8,4 Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,98–7,02 (м, 1H), 7,44–7,71 (м, 2H), 8,58 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,62–7,72 (м, 1H), 7,75–7,76 (м, 1H), 8,06 (тд, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 8,32 (уш. с, 1H), 13,19 (уш. с, 1H)
108	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,59 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,15–5,19 (м, 1H), 6,16 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,27 (дд, J = 10,0, 8,4 Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,98–7,02 (м, 1H), 7,44–7,71 (м, 2H), 8,58 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,62–7,72 (м, 1H), 7,75–7,76 (м, 1H), 8,06 (тд, J = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 8,32 (уш. с, 1H), 13,19 (уш. с, 1H)
109	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,59 (уш. д, J = 6,6 Гц, 3H), 2,08 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 5,07–5,24 (м, 1H), 6,78–6,89 (м, 1H), 7,04–7,14 (м, 1H), 7,48–7,55 (м, 1H), 7,57–7,67 (м, 3H), 7,76–7,89 (м, 3H), 7,93–8,07 (м, 1H), 12,06–12,42 (м, 1H)
110	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,59 (уш. д, J = 6,6 Гц, 3H), 2,08 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 5,07–5,24 (м, 1H), 6,78–6,89 (м, 1H), 7,04–7,14 (м, 1H), 7,48–7,55 (м, 1H), 7,57–7,67 (м, 3H), 7,76–7,89 (м, 3H), 7,93–8,07 (м, 1H), 12,06–12,42 (м, 1H)
111	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,59 (д, J = 6,72 Гц, 3H) 2,32 (с, 3H) 5,22 (уш. т, J = 6,54 Гц, 1H) 6,43 (д, J = 8,31 Гц, 1H) 6,50 (т, J = 7,58 Гц, 1H) 7,12–7,17 (м, 1H) 7,53 (д, J = 2,20 Гц, 1H) 7,55–7,61 (м, 3H) 7,73–7,79 (м, 2H) 7,99 (дд, J = 6,54, 2,87 Гц, 2H) 8,33 (уш. д, J = 5,75 Гц, 1H) 12,57–12,85 (м, 1H)
112	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 0,87–1,10 (м, 1H) 1,60 (д, J = 6,60 Гц, 3H) 2,37 (с, 3H) 4,19 (с, 2H) 4,87 (с, 1H) 5,14–5,24 (м, 1H) 5,36 (д, J = 1,59 Гц, 1H) 6,48 (д, J = 8,44 Гц, 1H) 6,50–6,61 (м, 1H) 7,16–7,27 (м, 1H) 7,46–7,59 (м, 4H) 7,76–7,85 (м, 2H) 7,87–7,95 (м, 2H) 8,36 (уш. с, 1H) 12,77 (уш. с, 1H)
113	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,60 (д, J = 17 Гц, 3H), 2,06 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 5,16–5,19 (м, 1H), 7,08–7,11 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,29–7,31 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,64–7,68 (м, 2H), 7,79 (с, 1H), 7,90–8,30 (м, 1H), 8,31 (с, 1H)
114	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 1,59 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 2,00 (д, J = 1,1 Гц, 3H), 2,34 (с, 3H), 5,01 (уш. д, J = 3,8 Гц, 1H), 6,74 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,05–7,09 (м, 1H), 7,24–7,30 (м, 1H), 7,37 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,41–7,59 (м, 3H), 7,90 (с, 1H), 8,11 (уш. с, 1H)
115	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 1,59 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 2,00 (д, J = 1,1 Гц, 3H), 2,34 (с, 3H), 5,01 (уш. д, J = 3,8 Гц, 1H), 6,74 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,04–7,09 (м, 1H), 7,24–7,29 (м, 1H), 7,37 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,42–7,58 (м, 3H), 7,89–7,92 (м, 1H), 8,11 (уш. с, 1H)
116	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,53 (д, J = 6,63 Гц, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 4,97 (м, 1H), 6,87 (м, 1H), 7,00–7,09 (м, 1H), 7,55–7,70 (м, 5H), 7,73–7,83 (м, 3H), 8,62–8,89 (уш. с, 1H)
117	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,61 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,76 (с, 6H), 2,12 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,14 (уш. т, J = 6,1 Гц, 1H), 6,44 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,55 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 7,20 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,64–7,70 (м, 1H), 7,74–7,83 (м, 4H), 7,97 (с, 1H), 8,36 (уш. д, J = 5,7 Гц, 1H), 12,74 (уш. с, 1H)
118	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,50 (с, 6H), 1,62 (д, J = 6,6 Гц,

	3H), 2,08–2,15 (м, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,14 (уш. с, 1H), 6,42 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,55 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 7,21 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 5,0 Гц, 2H), 7,65–7,72 (м, 1H), 7,77–7,83 (м, 3H), 8,37 (уш. с, 1H), 12,61–12,98 (м, 1H)
119	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д. 1,72 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 5,22 (к, J = 6,6 Гц, 1H), 6,39 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,67 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,50–7,65 (м, 4H), 7,65–7,72 (м, 2H), 7,93–8,00 (м, 1H), 8,03 (дд, J = 8,1, 1,4 Гц, 1H)
120	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,60 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,06 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,12–5,19 (м, 1H), 7,11 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 7,32–7,33 (м, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,64–7,68 (м, 2H), 7,79–7,83 (м, 2H), 7,89–7,98 (м, 1H), 8,63–8,69 (м, 1H)
121	¹ H ЯМР (500 МГц, CDC13) δ м.д. 1,70 (д, J = 6,5 Гц, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 5,03–5,06 (м, 1H), 6,79 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,71 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,87 (дд, J = 16,5, 7,5 Гц, 2H), 7,92 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 10,83 (уш. с, 1H)
122	¹ H ЯМР (500,11 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,67 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 2,13 (с, 3H), 5,21–5,27 (м, 1H), 7,13 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,32 (дд, J = 4,4, 8,6 Гц, 1H), 7,62–7,64 (м, 3H), 7,85–7,87 (м, 3H), 7,97 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,27 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,64 (д, J = 6,7 Гц, 1H)
123	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,60 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 2,05 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,16–5,19 (м, 1H), 7,02 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,66–7,68 (м, 2H), 7,78 (с, 1H), 7,91–7,93 (м, 1H), 9,15 (уш. с, 1H)
124	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,59 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,06 (с, 3H), 2,34–2,37 (м, 6H), 5,14–5,17 (м, 1H), 7,07 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,64–7,69 (м, 2H), 7,78–7,79 (м, 1H), 7,91–7,95 (м, 1H), 8,42 (д, J = 6,8 Гц, 1H)
125	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,54–1,60 (м, 3H), 2,04–2,07 (м, 3H), 2,29–2,36 (м, 3H), 5,08–5,18 (м, 1H), 6,93–7,21 (м, 2H), 7,24–7,31 (м, 1H), 7,37–7,48 (м, 1H), 7,50–7,58 (м, 1H), 7,75–7,82 (м, 2H), 8,03–8,07 (м, 1H), 8,11–8,16 (м, 1H), 8,31 (с, 1H)
126	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,63 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,05 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 5,23–5,27 (м, 1H), 7,14 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,60–7,66 (м, 2H), 7,79–7,81 (м, 2H), 8,05 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,12 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,60 (уш. с, 1H)
127	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,57 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 2,06 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,15–5,19 (м, 1H), 7,04 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,16 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,78–7,83 (м, 2H), 8,06 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,13 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,46 (с, 1H)
128	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,62 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,06 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 5,20–5,29 (м, 1H), 6,68 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,78–7,82 (м, 2H), 8,02–8,07 (м, 1H), 8,12 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,73 (д, J = 6,4 Гц, 1H)
129	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,57 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 2,06 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,10–5,13 (м, 1H), 6,48 (дд, J = 9,6, 4,8 Гц, 1H), 7,11–7,14 (м, 1H), 7,48–7,49 (м, 1H), 7,50–7,52 (м, 1H), 7,78–7,79 (м, 1H), 7,80–7,82 (м, 1H), 8,06 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,13 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 8,28

	(с, 1H), 13,07 (уш. с, 1H)
130	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,55 (д, J = 6,72 Гц, 3H), 1,91 (д, J = 1,34 Гц, 3H), 2,38 (с, 3H), 5,01 (уш. т, J = 6,48 Гц, 1H), 6,23 (д, J = 8,56 Гц, 1H), 6,34 (дд, J = 11,43, 7,89 Гц, 1H), 7,15 (тд, J = 8,28, 6,30 Гц, 1H), 7,35 (тд, J = 8,38, 2,32 Гц, 1H), 7,52–7,58 (м, 2H), 7,78–7,90 (м, 2H), 8,07 (уш. д, J = 6,36 Гц, 1H), 13,12 (уш. с, 1H)
131	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,59 (д, J = 6,72 Гц, 3H), 1,90 (д, J = 1,34 Гц, 3H), 2,39 (с, 3H), 5,07 (квинтет, J = 6,69 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 9,17 Гц, 1H), 7,19–7,39 (м, 2H), 7,49–7,61 (м, 2H), 7,79–7,89 (м, 2H), 8,27 (д, J = 6,85 Гц, 1H), 12,48–13,32 (м, 1H)
132	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,59 (д, J = 6,72 Гц, 3H) 2,32 (с, 3H) 5,22 (уш. т, J = 6,54 Гц, 1H) 6,43 (д, J = 8,31 Гц, 1H) 6,50 (т, J = 7,58 Гц, 1H) 7,12–7,17 (м, 1H) 7,53 (д, J = 2,20 Гц, 1H) 7,55–7,61 (м, 3H) 7,73–7,79 (м, 2H) 7,99 (дд, J = 6,54, 2,87 Гц, 2H) 8,33 (уш. д, J = 5,75 Гц, 1H) 12,57–12,85 (м, 1H)
133	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,59 (д, J = 6,72 Гц, 3H) 2,32 (с, 3H) 5,22 (уш. т, J = 6,54 Гц, 1H) 6,43 (д, J = 8,31 Гц, 1H) 6,50 (т, J = 7,58 Гц, 1H) 7,12–7,17 (м, 1H) 7,53 (д, J = 2,20 Гц, 1H) 7,55–7,61 (м, 3H) 7,73–7,79 (м, 2H) 7,99 (дд, J = 6,54, 2,87 Гц, 2H) 8,33 (уш. д, J = 5,75 Гц, 1H) 12,57–12,85 (м, 1H)
134	¹ H ЯМР (500,11 МГц, DMSO-d6) d м.д. 1,60 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 2,08 (с, 3H), 2,37 (д, J = 2,4 Гц, 6H), 5,13–5,18 (м, 1H), 7,06 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,45–7,48 (м, 1H), 7,53 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,63–7,68 (м, 3H), 7,79 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,41 (д, J = 6,8 Гц, 1H)
135	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,59 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 2,03–2,13 (м, 3H), 2,32–2,42 (м, 3H), 3,80 (с, 3H), 5,07–5,24 (м, 1H), 6,69–6,90 (м, 1H), 7,01–7,19 (м, 1H), 7,44–7,55 (м, 1H), 7,55–7,65 (м, 3H), 7,76–7,86 (м, 3H), 7,91–8,07 (м, 1H), 11,99–12,64 (м, 1H)
136	¹ H ЯМР (500,11 МГц, DMSO-d6) d м.д. 1,62 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 2,08 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 5,18 (квинтет, J = 6,5 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 4,5, 8,6 Гц, 1H), 7,43–7,47 (м, 1H), 7,56 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,63–7,70 (м, 3H), 7,80 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,84 (дд, J = 1,0, 4,4 Гц, 1H), 8,63 (д, J = 6,6 Гц, 1H)
137	¹ H ЯМР (500,11 МГц, DMSO-d6) d м.д. 1,59 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,09 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 5,79–5,85 (м, 1H), 6,58–6,61 (м, 1H), 7,57–7,59 (м, 4H), 7,77–7,79 (м, 3H), 8,07–8,10 (м, 1H), 8,15 (дд, J = 1,8, 4,7 Гц, 1H), 8,56 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 13,11–13,21 (м, 1H)
138	¹ H ЯМР (500,11 МГц, DMSO-d6) d м.д. 1,64 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 2,08 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 5,30 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 12,3 Гц, 4H), 7,80–7,84 (м, 4H), 7,92 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,18 (д, J = 5,5 Гц, 1H)
139	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,50 (д, J = 6 Гц, 3H), 2,32 (с, 3H), 4,97 (м, 1H), 6,97 (д, J = 8 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 8 Гц, 1H), 7,54 (м, 4H), 7,67 (м, 2H), 7,75 (м, 1H), 8,19 (д, J = 8 Гц, 1H), 13,0 (уш. с, 1H)
140	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,51 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 2,31 (с, 3H), 4,99 (м, 1H), 6,98 (д, J = 12 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,93 Гц, 1H), 7,52 (м, 4H), 7,74 (м, 1H), 7,81 (м, 2H), 8,22 (д, J = 8 Гц, 1H), 12,97 (уш. с,

	¹ H)
141	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,62 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,03 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 5,15–5,22 (м, 1H), 7,07 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,40 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,78–7,82 (м, 2H), 8,07 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 8,29 (с, 1H)
142	¹ H ЯМР (500,11 МГц, DMSO-d6) d м.д. 1,60 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 1,92 (д, J = 1,3 Гц, 3H), 2,38 (с, 3H), 5,09 (квинтет, J = 6,7 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,31 (дд, J = 4,5, 8,6 Гц, 1H), 7,42–7,49 (м, 2H), 7,57 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,67–7,71 (м, 1H), 7,78–7,83 (м, 3H), 8,60 (д, J = 6,8 Гц, 1H)
143	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,58 (д, J = 6,63 Гц, 3H), 2,08 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 5,10 (уш. т, J = 6,19 Гц, 1H), 6,28 (д, J = 8,63 Гц, 1H), 6,35 (дд, J = 10,94, 8,57 Гц, 1H), 7,16 (к, J = 7,63 Гц, 1H), 7,41–7,50 (м, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,62–7,69 (м, 3H), 7,79 (с, 1H), 8,07 (уш. д, J = 5,75 Гц, 1H), 13,17 (уш. с, 1H)
144	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,54 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,07 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 5,05–5,07 (м, 1H), 7,32 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,77–7,83 (м, 3H), 8,07 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,16 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 9,47 (уш. с, 1H)
145	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,57 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 2,08 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,09–5,11 (м, 1H), 6,44 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,15–7,17 (м, 1H), 7,40–7,47 (м, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,64–7,68 (м, 3H), 7,74–7,76 (м, 1H), 7,77–7,78 (м, 1H), 8,69 (уш. с, 1H)
146	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,58 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 2,06 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,10–5,13 (м, 1H), 6,51 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,23 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,61–7,69 (м, 2H), 7,72 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,90–7,94 (м, 1H), 8,33 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 13,18 (уш. с, 1H)
147	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,55 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,91 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,01–5,04 (м, 1H), 6,43 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,20 (дд, J = 9,2, 2,8 Гц, 1H), 7,41–7,49 (м, 2H), 7,52 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,65–7,72 (м, 2H), 7,75–7,79 (м, 2H), 8,32 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 13,16 (уш. с, 1H)
148	¹ H ЯМР (500,11 МГц, DMSO-d6) d м.д. 1,58 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 1,91 (д, J = 1,1 Гц, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,07 (квинтет, J = 6,7 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,42–7,49 (м, 2H), 7,54 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,66–7,71 (м, 1H), 7,77–7,80 (м, 2H), 8,38 (д, J = 6,9 Гц, 1H)
149	¹ H ЯМР (500,11 МГц, DMSO-d6) d м.д. 1,59 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 2,08 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 5,12 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 6,48 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,55 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 7,21 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,79–7,82 (м, 2H), 7,95 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 8,14 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 8,35 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 12,68–12,83 (м, 1H)
150	¹ H ЯМР (500,11 МГц, DMSO-d6) d м.д. 1,60 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 2,08 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 5,12 (квинтет, J = 6,3 Гц, 1H), 6,47 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,55 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,19–7,23 (м, 1H), 7,54 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,75–7,81 (м, 3H), 8,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,16 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,35–8,37 (м, 2H), 12,81–12,83 (м, 1H)
151	¹ H ЯМР (500,11 МГц, DMSO-d6) d м.д. 1,60 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 2,10

	(с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,84 (д, J = 4,5 Гц, 3H), 5,13 (квинтет, J = 6,4 Гц, 1H), 6,47 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,55 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,20–7,23 (м, 1H), 7,54 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,79–7,82 (м, 2H), 7,90 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 8,01 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 8,36 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 8,62 (к, J = 4,2 Гц, 1H), 12,76 (с, 1H)
152	¹ H ЯМР (500,11 МГц, DMSO-d6) d м.д. 1,59 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 2,09 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,83 (д, J = 4,4 Гц, 3H), 5,12–5,16 (м, 1H), 6,45–6,47 (м, 1H), 6,55 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,19–7,22 (м, 1H), 7,54 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,70 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,80–7,82 (м, 2H), 7,96 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,36 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 8,60 (д, J = 4,3 Гц, 1H), 12,70–12,79 (м, 1H)
155	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,53 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,96–2,03 (м, 3H), 2,28–2,33 (м, 3H), 3,73 (с, 3H), 5,06–5,29 (м, 1H), 7,19–7,44 (м, 1H), 7,44–7,64 (м, 4H), 7,65–7,90 (м, 3H), 7,96–8,25 (м, 1H), 13,02–13,71 (м, 1H)
156	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,65 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 2,41 (с, 3H), 5,21 (уш. с, 1H), 6,49–6,55 (м, 1H), 6,58 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,17–7,31 (м, 1H), 7,38–7,44 (м, 2H), 7,44–7,53 (м, 3H), 7,64 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,67–7,75 (м, 1H), 7,82–7,86 (м, 2H), 7,97 (уш. д, J = 7,8 Гц, 1H), 8,39 (уш. с, 1H), 8,70 (уш. с, 1H), 12,79 (уш. с, 1H)
157	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,55 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,97–2,04 (м, 3H), 2,28–2,34 (м, 3H), 5,15 (квинтет, J = 6,4 Гц, 1H), 6,40–6,72 (м, 1H), 7,39–7,61 (м, 5H), 7,61–7,89 (м, 3H), 7,90–8,20 (м, 1H), 8,67–8,95 (м, 1H), 13,18–13,47 (м, 1H)
158	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,55 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 1,97–2,04 (м, 3H), 2,28–2,34 (м, 3H), 5,15 (квинтет, J = 6,4 Гц, 1H), 6,40–6,72 (м, 1H), 7,39–7,61 (м, 5H), 7,61–7,89 (м, 3H), 7,90–8,20 (м, 1H), 8,67–8,95 (м, 1H), 13,18–13,47 (м, 1H)
159	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,64 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 2,08 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 5,14–5,30 (м, 1H), 7,09 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,53–7,66 (м, 4H), 7,68–7,90 (м, 4H), 8,69–8,87 (м, 1H), 13,33–13,63 (м, 1H)
160	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,64 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 2,08 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 5,14–5,30 (м, 1H), 7,09 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,53–7,66 (м, 4H), 7,68–7,90 (м, 4H), 8,69–8,87 (м, 1H), 13,33–13,63 (м, 1H)
161	¹ H ЯМР (500,11 МГц, DMSO-d6) d м.д. 1,61 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 5,19–5,14 (м, 1H), 6,48 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,56 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,24–7,21 (м, 1H), 7,54 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,84–7,79 (м, 4H), 7,97–7,91 (м, 1H), 8,37 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 12,94–12,93 (м, 2H)
162	¹ H ЯМР (500,11 МГц, DMSO-d6) d м.д. 1,61 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,14–5,19 (м, 1H), 6,46–6,49 (м, 1H), 6,54–6,57 (м, 1H), 7,20–7,24 (м, 1H), 7,53 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,78–7,85 (м, 6H), 8,41–8,43 (м, 3H), 13,16–13,20 (м, 2H)
163	¹ H ЯМР (500,11 МГц, DMSO-d6) d м.д. 1,70 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,33–5,37 (м, 1H), 6,53–6,57 (м, 2H), 7,10 (с, 1H), 7,26–7,28 (м, 1H), 7,54–7,56 (м, 1H), 7,76 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 8,6 Гц, 3H), 8,13 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 8,17–8,63 (уш. 3H), 13,16–13,18 (уш. 2H)
164	¹ H ЯМР (500,11 МГц, DMSO-d6) d м.д. 1,61 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 2,14

	(с, 3H), 2,37 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 5,13–5,18 (м, 1H), 6,47 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,56 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,20–7,24 (м, 1H), 7,53 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,77–7,83 (м, 6H), 8,00 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,35–8,41 (м, 1H), 13,05–13,11 (м, 1H)
165	¹ H ЯМР (500,11 МГц, DMSO-d6) d м.д. 1,62 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,29 (с, 6H), 2,38 (с, 3H), 5,16–5,21 (м, 1H), 6,48 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,56 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,21–7,24 (м, 1H), 7,51–7,54 (м, 3H), 7,79–7,86 (м, 4H), 8,33–8,36 (м, 1H)
166	¹ H ЯМР (500,11 МГц, DMSO-d6) d м.д. 1,61 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 2,13 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 5,14–5,18 (м, 1H), 6,45–6,48 (м, 1H), 6,52–6,56 (м, 1H), 6,82 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,19–7,22 (м, 1H), 7,51–7,53 (м, 1H), 7,62–7,67 (м, 1H), 7,71–7,75 (м, 1H), 7,76–7,82 (м, 4H), 8,01–8,04 (м, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,40–8,41 (м, 1H), 13,09–13,12 (м, 1H)
167	¹ H ЯМР (500,11 МГц, DMSO-d6) d м.д. 1,60 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 2,13 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 5,12–5,17 (м, 1H), 6,48 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,55 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,20–7,23 (м, 1H), 7,54 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,56–7,62 (м, 2H), 7,80–7,84 (м, 3H), 8,03 (с, 1H), 8,22–8,24 (м, 2H), 8,34–8,41 (м, 1H), 13,08–13,10 (м, 2H)
168	¹ H ЯМР (500,11 МГц, DMSO-d6) d м.д. 1,62 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 5,14–5,19 (м, 1H), 6,47–6,50 (м, 1H), 6,54–6,57 (м, 1H), 6,86 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,21–7,24 (м, 1H), 7,54 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,80–7,87 (м, 5H), 8,00–8,03 (м, 2H), 8,35–8,40 (м, 1H), 13,16–13,18 (м, 2H)
169	¹ H ЯМР (500,11 МГц, DMSO-d6) d м.д. 1,59–1,62 (м, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 3,96 (с, 3H), 5,15–5,19 (м, 1H), 6,46–6,51 (м, 1H), 6,54–6,57 (м, 2H), 7,21–7,24 (м, 1H), 7,51–7,57 (м, 2H), 7,77–7,83 (м, 4H), 7,94 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 8,41–8,34 (м, 1H), 12,96–12,91 (м, 1H)
170	¹ H ЯМР (500,11 МГц, DMSO-d6) d м.д. 1,57 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 1,92 (д, J = 1,1 Гц, 3H), 2,39 (с, 3H), 5,04–5,09 (м, 1H), 6,43–6,45 (м, 1H), 6,53 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,17–7,20 (м, 1H), 7,57 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,65 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,78 (дд, J = 1,6, 7,9 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,15–8,18 (м, 1H), 8,19–8,22 (м, 1H), 8,32–8,34 (м, 1H), 12,77–12,80 (м, 1H)
171	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д. 1,62 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 2,31–2,38 (м, 5H), 2,84–2,89 (м, 2H), 5,22 (уш. т, J = 6,1 Гц, 1H), 6,48 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,56 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,19–7,24 (м, 1H), 7,49–7,53 (м, 2H), 7,56–7,60 (м, 2H), 7,79–7,83 (м, 2H), 8,04 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 8,37 (уш. д, J = 6,1 Гц, 1H), 11,83 (с, 1H), 12,48–13,10 (м, 1H)
172	¹ H ЯМР (500,11 МГц, DMSO-d6) d м.д. 1,61 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 5,13–5,18 (м, 1H), 6,49 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,56 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 7,21–7,24 (м, 1H), 7,55 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,80–7,83 (м, 2H), 7,94–8,02 (м, 8H), 8,37 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 12,73–12,76 (м, 1H)
173	¹ H ЯМР (500,11 МГц, DMSO-d6) d м.д. 1,61 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 5,15 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 6,49 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,56 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,23 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,73 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,79–7,83 (м, 2H), 7,89–7,99 (м, 5H), 8,14 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,38 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 12,77–12,83 (м, 1H)
174	¹ H ЯМР (500,11 МГц, DMSO-d6) d м.д. 1,59 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 2,16

	(с, 3H), 2,37 (с, 3H), 5,21–5,26 (м, 1H), 6,45 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,53 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,16–7,19 (м, 1H), 7,53 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,61–7,65 (м, 1H), 7,73 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,80–7,85 (м, 5H), 7,95 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,00–8,03 (м, 2H), 8,35 (д, J = 6,1 Гц, 1H), 12,80–12,81 (м, 1H)
175	¹ H ЯМР (500,11 МГц, DMSO-d6) d м.д. 1,61 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 2,13 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 5,15 (квинтет, J = 6,3 Гц, 1H), 6,48 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,54 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,18–7,21 (м, 1H), 7,55 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,74 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,80–7,81 (м, 2H), 7,89 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,96–7,98 (м, 5H), 8,17 (с, 1H), 8,36 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 12,66–12,79 (м, 1H)
176	¹ H ЯМР (500,11 МГц, DMSO-d6) d м.д. 1,61 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 5,16 (т, J = 6,1 Гц, 1H), 6,48 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,53 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,19–7,22 (м, 1H), 7,55 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,69–7,75 (м, 2H), 7,79–7,81 (м, 2H), 7,87 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 7,98 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,37 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 12,83–12,84 (м, 1H)
177	¹ H ЯМР (500,11 МГц, DMSO-d6) d м.д. 1,62 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 5,18 (квинтет, J = 6,2 Гц, 1H), 6,49 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,55 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,21–7,24 (м, 1H), 7,55 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,66 (тд, J = 7,6, 1,0 Гц, 1H), 7,76 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,83–7,88 (м, 5H), 7,99–8,03 (м, 3H), 8,36–8,43 (м, 1H), 12,87–12,89 (м, 1H)

Активность киназы PI3K-альфа (PIK3CA) дикого типа и мутанта H1047R и определение значений IC50 для ингибиторов.

Рекомбинантный каталитически активный человеческий полноразмерный PIK3CA 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 MgCl₂, 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 MgCl₂ 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 люцинометра (устройства для считывания планшетов EnVision, Perkin Elmer). Данные обрабатывали при помощи инструмента Genedata-Screener. Значения относительной IC50 определяли с использованием единиц люминесценции посредством вычисления процентного ингибирования относительно контрольных планшетов "МИН." и "МАКС.". Данные анализировали, используя 4-параметрическое нелинейное логистическое уравнение (четырёхпараметрическую логистическую кривую зависимости ответа от концентрации):

$$Y = \text{ниж.} + [(\text{ниж.}-\text{верх.}) / (1 + (X / IC50)^{\text{угол}})]$$

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.

$$\% \text{Инг.} = [(\text{медиана Max} - X / \text{медиана Max} - \text{медиана Min})] \cdot 100$$

IC50: концентрация соединения, которая уменьшает заданный ответ (связывание лиганда, ответ фермента) на 50%. Относительная IC50: концентрация, обеспечивающая половину максимального ответа соединения. Для значений IC50, представленных в табл. А, "А" означает IC50 < 0,5 мкМ; "В" означает IC50 в диапазоне от 0,5 мкМ до 1,0 мкМ; "С" означает IC50 в диапазоне от 1 мкМ до 5 мкМ; "D" означает

IC50 в диапазоне от 5 мкМ до 10 мкМ; "E" означает IC50 > 10 мкМ.

Таблица А

PI3K- α (PIK3CA) Биохимическая IC50 PI3K дикого типа (WT) и мутанта H1047R при использовании липидного субстрата Soy PI

№ примера	IC50 H1047R	IC50 Дикий тип
1	A	B
2	A	A
3	A	D
4	E	E
5	A	E
6 ¹	A	C
7 ¹	A	B
8	A	E
9	A	E
10	A	C
11	A	C
12	B	D
13	A	C
14	A	E
15	A	D
16 ¹	A	B
17 ¹	A	A
18 ¹	A	A
19 ¹	A	C
20 ¹	A	A
21	A	C
22 ¹	A	A
23	A	D
24	A	C

25	A	C
26	A	B
27	A	C
28	A	C
29	A	B
30	A	B
31	A	C
32	A	D
33	A	D
34	A	E
35	A	C
36	B	D
37	B	C
38	A	A
39	A	C
40	A	D
41	A	C
42	A	B
43	A	C
44	A	C
45	A	E
46	A	D
47	E	E
48	A	E
49	A	D
50	D	E
51	A	C
52	D	D
53	A	C
54	B	E
55	A	C

56	A	C
57	A	C
58	A	A
59	A	D
60	A	B
61	E	E
62	A	A
63	A	C
64	A	E
65	E	E
66	A	C
67	A	E
68	A	C
69	A	B
70	A	C
71	A	C
72	C	C
73	A	E
74	A	E
75	A	C
76	A	D
77	A	C
78	A	C
79	A	B
80	A	D
81	A	C
82	A	C
83	A	D
84	A	D
85	A	C
86	E	D

87	A	D
88	A	C
89	A	C
90	A	D
91	A	C
92	A	D
93	C	E
94	A	C
95	A	C
96	A	C
97	A	C
98	A	C
99	A	B
100	A	B
101	A	A
102	A	C
103	A	A
104	B	E
105	A	C
106	C	C
107	A	C
108	D	E
109	A	B
110	C	C
111	A	C
112	A	C
113	A	C
114	A	C
115	A	A
117	A	C
118	A	C

119	A	B
120	C	E
121	A	B
122	C	E
123	A	C
124	A	C
125	B	D
126	A	C
127	A	C
128	A	C
129	A	A
130	A	C
131	A	C
132	A	C
133	A	C
134	A	D
135	A	B
136	B	D
137	A	C
138	A	E
139	A	A
140	A	C
141	A	A
142	C	E
144	A	B
145	A	C
146	C	C
147	B	C
148	B	D
149	A	C
150	A	C

151	A	C
152	A	E
153	C	C
154	A	B
155	A	C
156	B	C
157	D	D
158	A	C
159	A	B
160	A	C
161	A	B
162	A	B
163	B	C
164	A	A
165	A	C
166	B	C
167	A	B
168	A	B
169	A	A
171	B	E

¹ Липидный субстрат PIP2diC8.

(1) Для примера 13 IC50 WT/IC50 H1047R = 7,7.

Анализ активности киназы PI3K-альфа (PIK3CA) *in vitro* на основе клеток и определение значений IC50 для ингибиторов.

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% CO₂ / 95% воздуха.

Для тестирования соединения в 0% FBS клетки MDA-MB-453 высевали с плотностью 1,5×10⁴ 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 5 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 ч обработки среду удаляли и лизировали клетки в 10 мкл 1 × лизирующего буфера SureFire со встряхиванием в течение 10 мин 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 5 мкл акцепторной смеси, планшет герметизировали и покрывали фольгой и инкубировали в течение 1 ч 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 5 мкл донорной смеси и планшет герметизировали и покрывали фольгой и инкубировали в течение 1 ч 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 однократной кривой ответа. Данные обрабатывали с использованием инструмента Genedata-Screener. Значения относительной IC50 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 (четырёхпараметрическую логистическую кривую зависимости ответа от концентрации):

$$Y = \text{ниж.} + [(\text{верх.} - \text{ниж.}) / (1 + \text{наклон} (X/IC50))],$$

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 IC50.

$$\% \text{ ингибирования} = [(\text{сигнал при } X - \text{медиана мин.}) / (\text{медиана макс.} - \text{медиана мин.})] \times 100$$

IC50: концентрация соединения, которая уменьшает заданный ответ (связывание лиганда, ответ фермента) на 50%. Относительная IC50: концентрация, дающая половину максимального ответа соединения.

Для значений IC50, представленных в табл. В, "А" означает IC50 < 50 нМ; "В" означает IC50 в диапазоне от 50 нМ до 100 нМ; "С" означает IC50 в диапазоне от 100 нМ до 500 нМ; "D" означает IC50 > 500 нМ.

Таблица В

IC50 по результатам анализа PI3K-α (PIK3CA) in vitro на основе клеток

№ примера	IC50
1	A
4	D
14	A
15	A
21	A
25	B
26	B
28	A
29	A
30	A
31	A
32	A

33	C
35	A
36	B
37	C
38	A
39	A
40	B
41	A
42	A
43	B
44	A
50	D
52	D
55	C
58	A
60	A
62	A
63	A
66	A
67	B
68	A
69	A
70	A
73	A
75	A
76	A
78	A
81	A
84	D
85	A
88	A

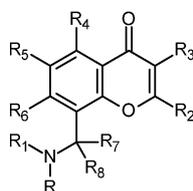
91	A
92	A
93	C
94	A
95	A
96	A
98	A
99	A
101	A
102	A
104	C
105	A
106	D
108	D
109	A
110	D
111	A
112	B
113	A
114	A
115	A
116	A
117	A
118	C
119	A
120	B
121	A
122	B
123	A
124	A
125	B

126	A
127	B
128	B
129	A
130	A
131	A
132	A
133	B
134	A
135	A
136	B
137	A
138	C
140	A
141	A
142	B
143	A
144	A
145	A
146	A
147	A
148	A
149	A
150	A
151	A
152	A
155	C
156	C
157	D
158	A
159	A

160	C
161	A
162	A
163	B
164	A
165	A
166	A
167	A
168	A
169	A
170	A
171	D
172	B
173	B
174	A
175	B
176	B
177	A
178	A

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

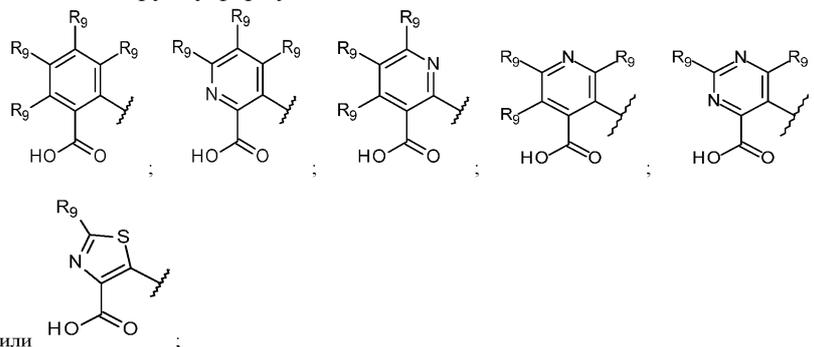
1. Соединение формулы:



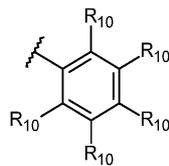
или его фармацевтически приемлемая соль, где

R представляет собой -H;

R₁ представляет собой группу формулы:



R₂ представляет собой группу формулы:



R₃ представляет собой -H, галоген, -CN, -N(H)(CH₂CH₂CO₂H), -C(O)C₁-C₃-алкил, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-галогеналкил, оксетан, изоксазол или пиридин;

каждый из R₄, R₅ и R₆ независимо представляет собой -H, галоген, C₁-C₆-алкил или C₁-C₆-

галогеналкил;

R_7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил;

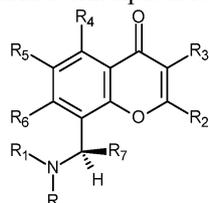
R_8 представляет собой -H;

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;

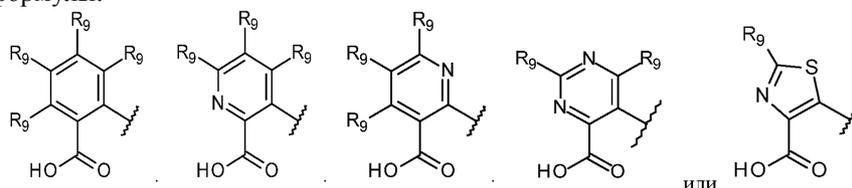
каждый R_{10} независимо представляет собой -H, -CN, галоген, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси, - SO_2R_{11} , - $C(O)OC_1$ - C_3 -алкил, - $CONR_{11}R_{11}$, C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный -CN или - $CONR_{11}R_{11}$, C_3 циклоалкил, необязательно замещенный C_1 - C_3 -алкилом или -CN, гетероцикл, выбранный из пирролидина, фенил, необязательно замещенный -CN, или пиразол, или оксазол, необязательно замещенный C_1 - C_3 -алкилом или -CN; и

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

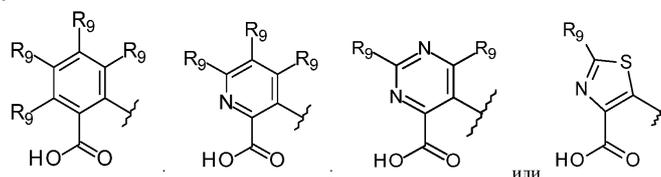
2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу:



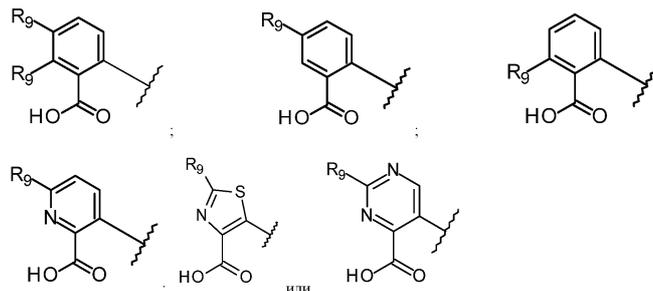
3. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R_1 представляет собой группу формулы:



4. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R_1 представляет собой группу формулы:



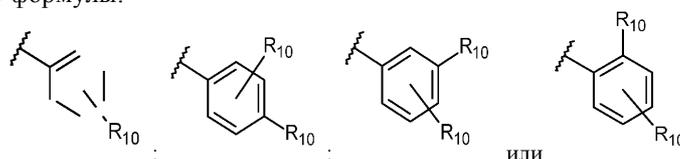
5. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R_1 представляет собой группу формулы:



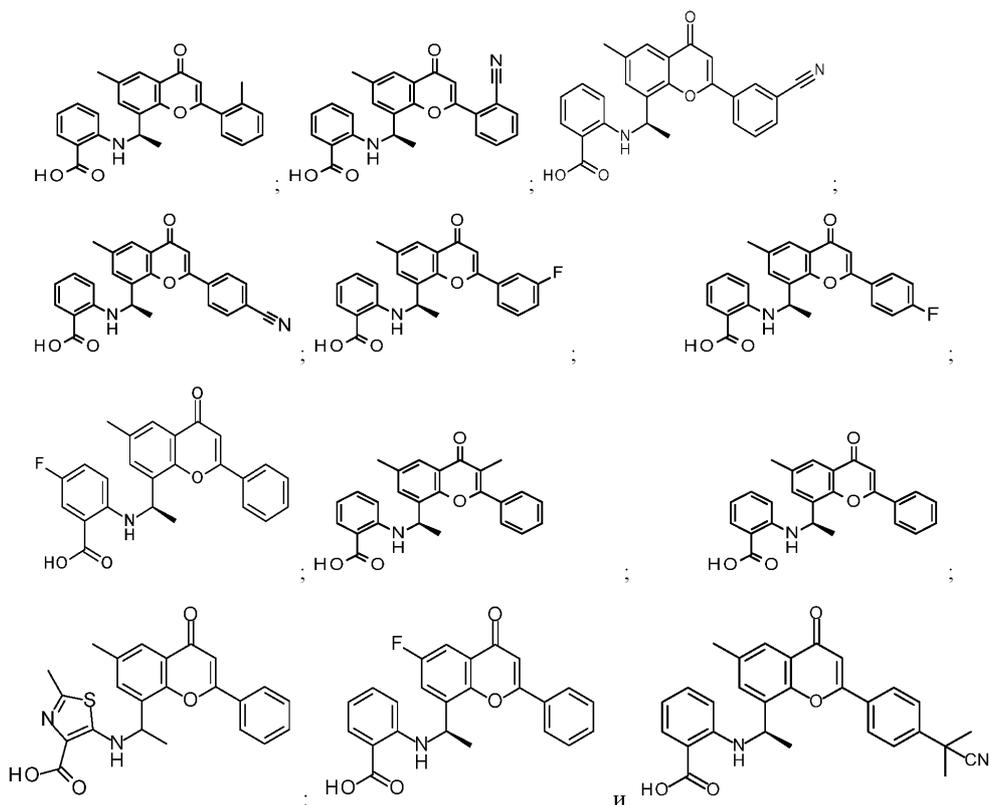
6. Соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -галогеналкил, C_1 - C_6 -алкокси или C_3 - C_5 -циклоалкил.

7. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором каждый R_9 независимо представляет собой -H, галоген, C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_3 -галогеналкил.

8. Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R_2 представляет собой группу формулы:

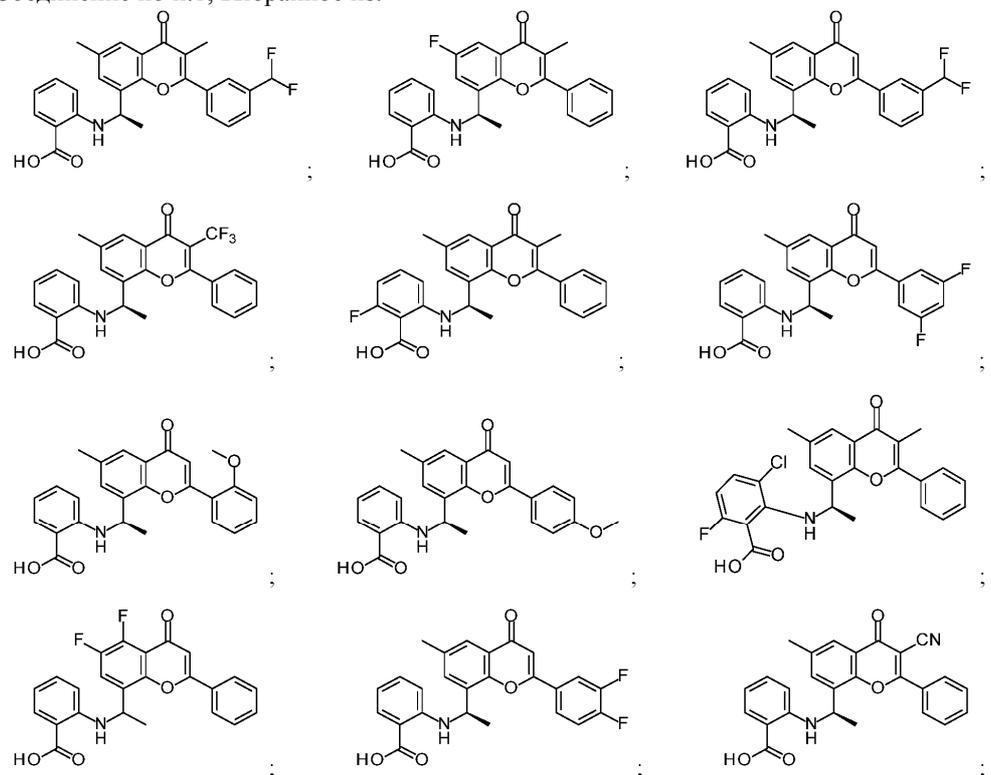


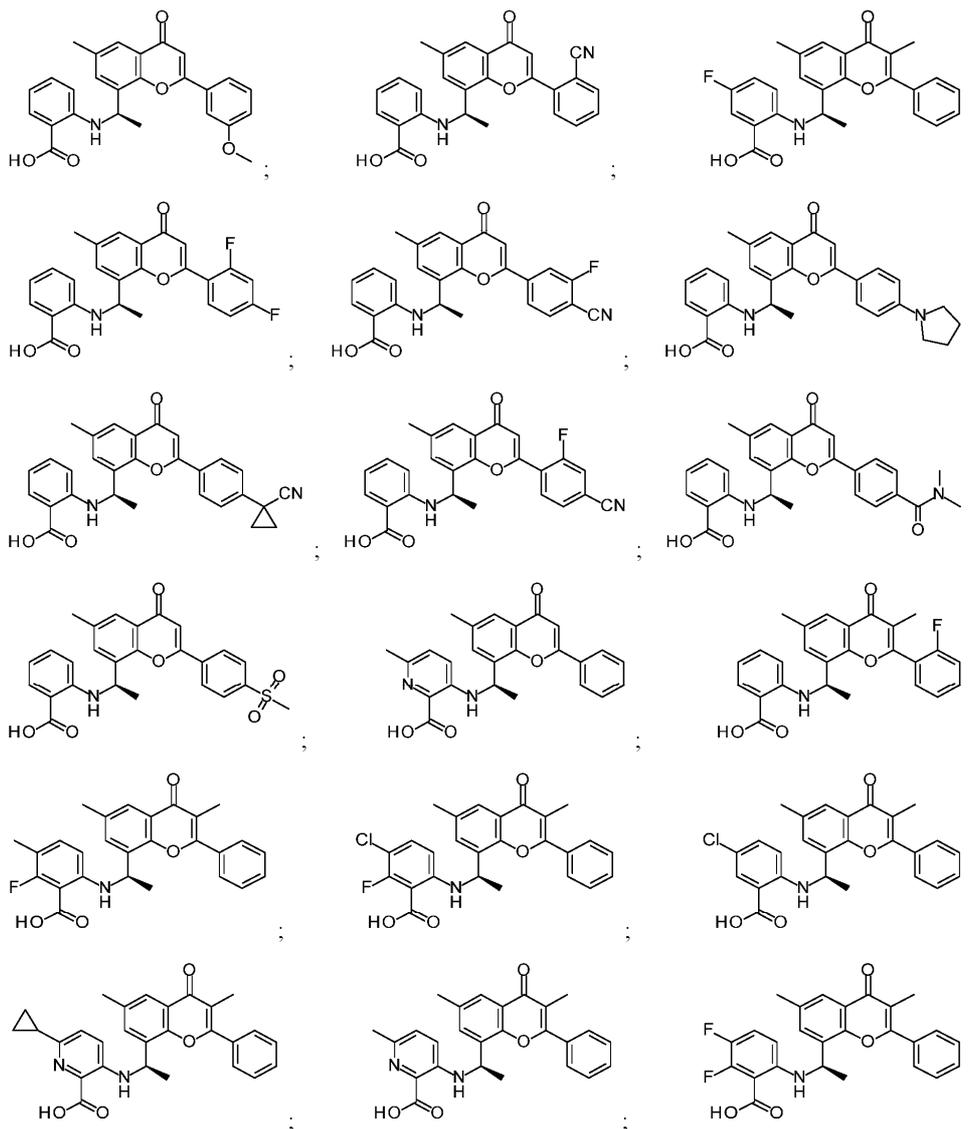
9. Соединение по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором каждый R_{10} независимо представляет собой

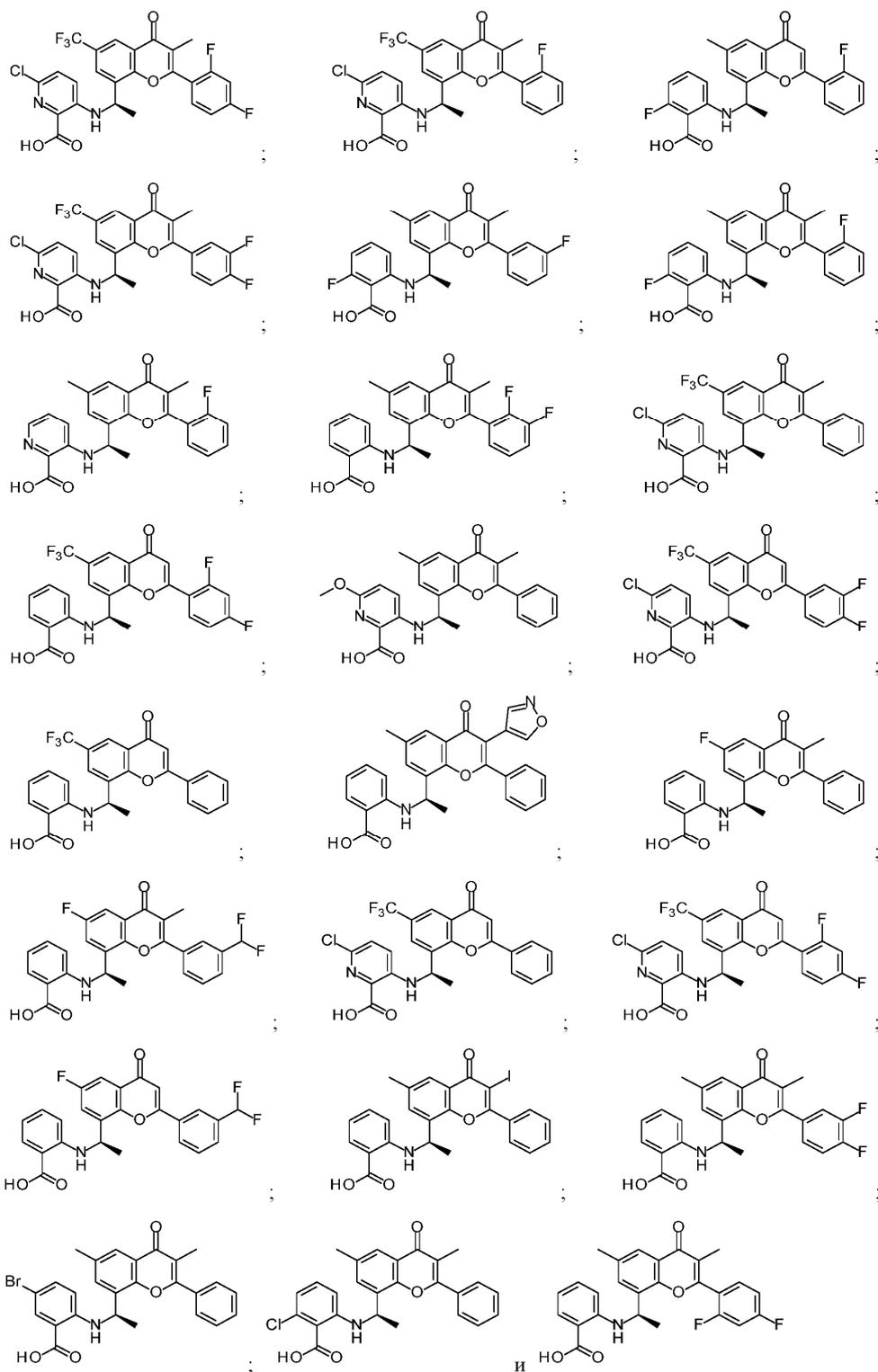


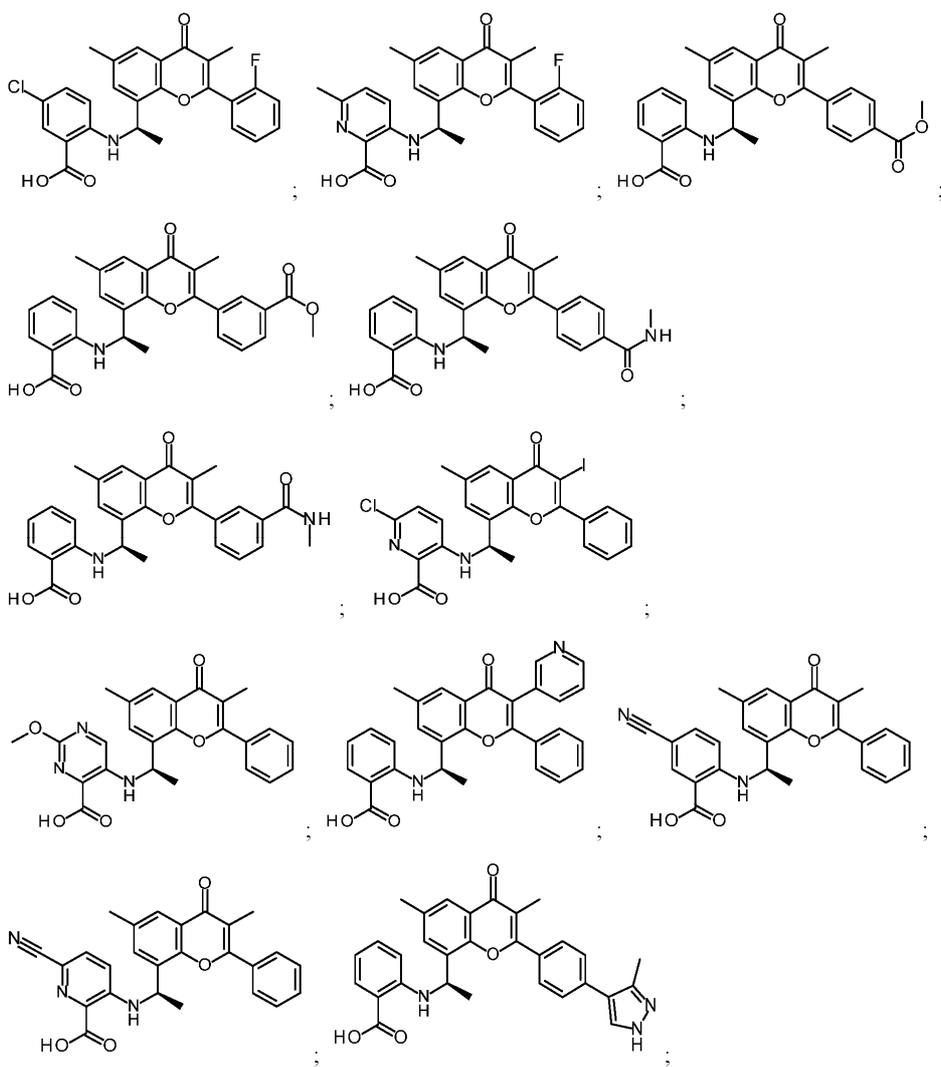
или его фармацевтически приемлемая соль.

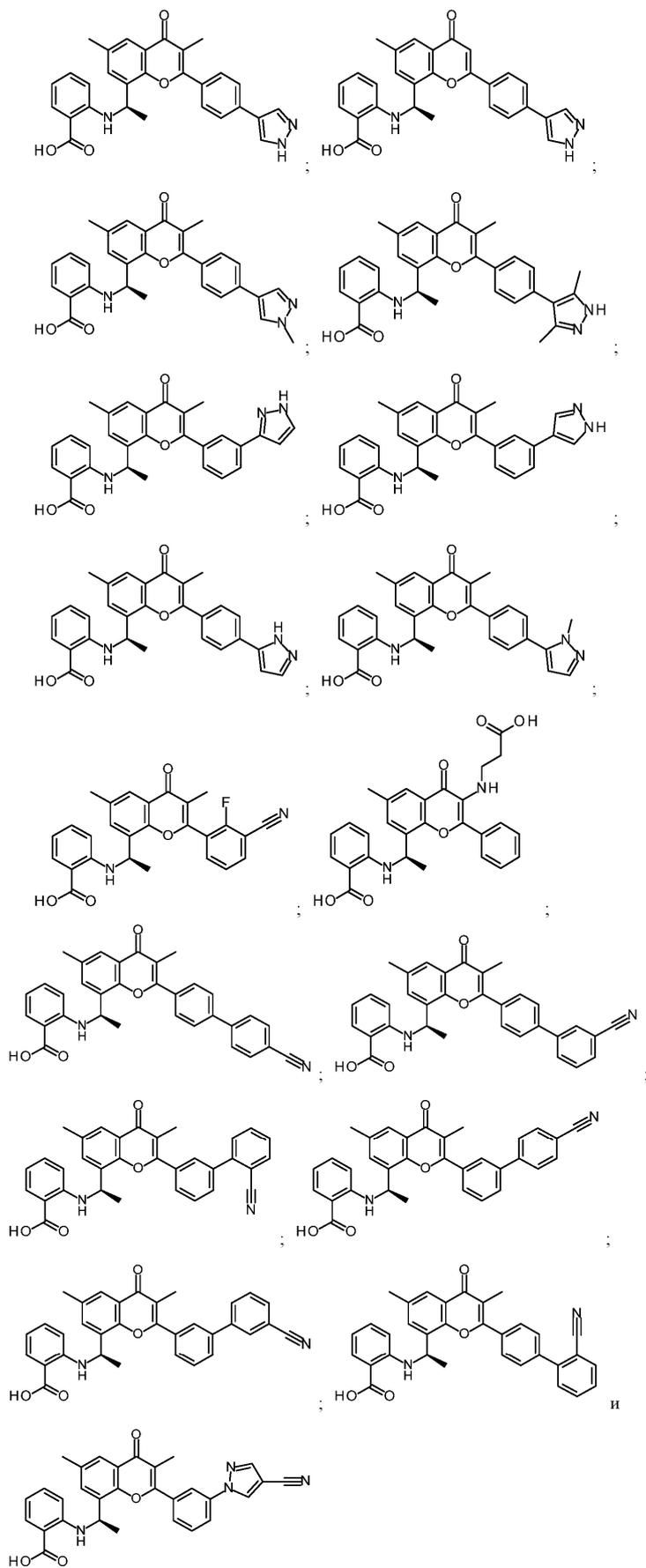
17. Соединение по п.1, выбранное из:





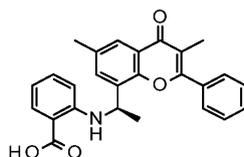






или его фармацевтически приемлемая соль.

21. Соединение по п.1, выбранное из:



или его фармацевтически приемлемая соль.

22. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-21 или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель.

23. Применение соединения по любому из пп.1-21, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п.22 для лечения заболевания, связанного с модулированием фосфоинозитид 3-киназы (PI3K).

24. Применение по п.23, в котором PI3K представляет собой PI3K α .

25. Применение по п.23 или 24, в котором PI3K, связанная с заболеванием, имеет мутацию H1047R.

26. Применение по любому из пп.23-25, в котором заболевание представляет собой рак молочной железы.

27. Применение по п.26, в котором рак молочной железы представляет собой положительный по гормональному рецептору (HR+), отрицательный по рецептору эпидермального фактора роста человека 2 типа (HER2-) распространенный или метастатический рак молочной железы.

28. Применение соединения по любому из пп.1-21, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п.22 для ингибирования фосфоинозитид 3-киназы (PI3K).

29. Применение соединения по любому из пп.1-21, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п.22 для лечения рака молочной железы.

30. Применение по п.29, в котором рак молочной железы представляет собой положительный по гормональному рецептору (HR+), отрицательный по рецептору эпидермального фактора роста человека 2 типа (HER2-) распространенный или метастатический рак молочной железы.

31. Применение соединения по любому из пп.1-21, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п.22 для получения лекарственного средства для лечения заболевания, связанного с модулированием PI3K.

32. Применение по п.31, причем заболевание, связанное с модулированием PI3K, представляет собой рак молочной железы.

33. Применение по п.32, причем рак молочной железы представляет собой положительный по гормональному рецептору (HR+), отрицательный по рецептору эпидермального фактора роста человека 2 типа (HER2-) распространенный или метастатический рак молочной железы.

