

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **047997**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | | |
|---------------------------------------|---------------|------------------------------|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | (51) Int. Cl. | <i>C07D 403/12</i> (2006.01) |
| 2024.10.11 | | <i>C07D 403/14</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки | | <i>C07D 471/08</i> (2006.01) |
| 202193086 | | <i>C07D 487/04</i> (2006.01) |
| (22) Дата подачи заявки | | <i>C07D 487/08</i> (2006.01) |
| 2020.05.08 | | <i>A61P 35/00</i> (2006.01) |
| | | <i>A61K 31/506</i> (2006.01) |
| | | <i>A61K 31/444</i> (2006.01) |

(54) **ИНГИБИТОРЫ АУТОФАГИИ НА ОСНОВЕ ФЕНИЛАМИНОПИРИМИДИНАМИДА И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

- | | |
|--|---|
| (31) 62/846,258; 62/846,251; 62/911,728;
62/911,730 | (56) WO-A1-2004048343
WO-A1-03032997 |
| (32) 2019.05.10; 2019.05.10; 2019.10.07;
2019.10.07 | |
| (33) US | |
| (43) 2022.02.21 | |
| (86) PCT/US2020/032087 | |
| (87) WO 2020/231806 2020.11.19 | |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ДЕСИФЕРА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ЭлЭлСи (US) | |
| (72) Изобретатель:
Флинн Дэниел Л., Ан Ю Ми,
Калдвелл Тимоти, Вогети
Лакшминараяна (US) | |
| (74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU) | |

-
- (57) В данном изобретении описаны соединения, которые являются ингибиторами аутофагии, и их применение в лечении расстройств, таких как виды рака.

047997
B1

047997
B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Данная заявка заявляет приоритет по заявке на патент США №62/846251, поданной 10 мая 2019 г., заявке на патент США № 62/846258, поданной 10 мая 2019 г., заявке на патент США № 62/911728, поданной 7 октября 2019 г., и заявке на патент США № 62/711730, поданной 7 октября 2019 г., содержание которых включено в данной документ посредством ссылки во всей их полноте.

Перечень последовательностей

Настоящая заявка содержит перечень последовательностей, который был предоставлен в электронном виде в формате ASCII и включен в данный документ посредством ссылки во всей ее полноте. Указанная копия ASCII, созданная 5 мая 2020 г., называется DCP-079WO_SL.txt, и ее размер составляет 27196 байт.

Уровень техники

Аутофагия (буквально "самопоедание") представляет собой процесс, который позволяет клеткам повторно использовать клеточные органеллы, белки, хранящиеся липиды, глюкогон и другие материалы с целью генерации питательных веществ во время периодов стресса. Такие типы клеточного содержимого повторно используются посредством поглощения в везикулы, называемые аутофагосомами. Аутофагосомы затем сливаются с лизосомами, которые подвергают содержимое аутофагосом деградации для повторного использования питательных веществ для клетки. Опухолевые клетки склонны к активированию аутофагии, поскольку такие клетки имеют высокие метаболические потребности, испытывают клеточный стресс и часто находятся в гипоксических условиях с ограниченным кровотоком и снабжением питательными веществами. Более того, было показано, что химиотерапия и виды таргетной терапии вызывают аутофагию в качестве механизма устойчивости к лечению, и было показано, что комбинирование ингибирования аутофагии (посредством генетических мутаций с потерей функции в генах аутофагии или посредством фармакологического воздействия) со схемами химиотерапии подавляет рост опухоли и вызывает апоптоз опухолевых клеток в более значительной степени, чем средство химиотерапии отдельно.

Мутантные белки Ras вызывают примерно 30 процентов всех случаев рака у человека - включая 95 процентов случаев рака поджелудочной железы и 45 процентов случаев колоректального рака, и лечение таких случаев рака, обусловленных мутантными Ras, в настоящее время является областью с высокой нереализованной медицинской потребностью. Виды рака, обусловленные мутантными Ras, обладают высокой степенью пролиферации, и их выживаемость зависит от основных уровней аутофагии, что дает основание предполагать, что ингибирование уровня аутофагии в таких "зависимых от аутофагии" видах рака представляет собой перспективный терапевтический подход.

В настоящее время наиболее широко применяемые ингибиторы аутофагии представляют собой хлорохин и гидроксихлорохин, которые являются хорошо известными противомаларийными средствами. Считалось, что такие противомаларийные средства блокируют аутофагию путем их изоляции в компартменте лизосомы, увеличивая pH этих лизосом и тем самым инактивируя протеазы, которые подвергают деградации и повторно используют питательные вещества. Такие противомаларийные средства обладают несколькими механизмами действия помимо ингибирования лизосом и, как известно, вызывают случаи ретинопатии у пациентов. Следовательно, существует необходимость в средствах с более направленным действием, которые селективно блокируют аутофагию и не проявляют такие токсические эффекты, как противомаларийные средства. Киназа ULK1 представляет собой белок, инициирующий аутофагию, и является серин-треониновой киназой. Комплекс киназы ULK1 активируется в ответ на клеточный стресс, включая дефицит питательных веществ и истощение энергии. Дефицит питательных веществ активирует активность киназы ULK посредством ингибирования mTORC1, и истощение энергии активирует активность киназы ULK посредством активации AMP-активированной протеинкиназой AMPK. Важно отметить, что мутанты с подавленной активностью киназы ULK блокируют инициацию канонической аутофагии, что дает основание предполагать, что низкомолекулярные ингибиторы активности киназы ULK были бы способными блокировать аутофагию.

Дополнительные исследования механизма действия показали, что генетическая делеция ULK1 ингибирует аутофагию в раковых клетках, уменьшая продуцирование FOX3A и подвергая повышающей регуляции проапоптотический белок PUMA. В дополнение к классической активации канонической аутофагии, было показано, что активность киназы ULK1 необходима для опосредованной Bcl-2-L-13 митофагии (аутофагии поврежденных митохондрий). Было также продемонстрировано, что киназы ULK1 и ULK2 изменяют метаболизм глюкозы в раковых клетках. Ингибиторы ULK могут также являться применимыми при блокировании подобных неканонических проопухолевых видов активности ULK.

Аутофагия также подвергается повышающей регуляции в клетках-хозяевах и тканях при раке. Было продемонстрировано, что аутофагия в звездчатых клетках ткани поджелудочной железы поддерживает рост опухоли. Было показано, что звездчатые клетки поджелудочной железы поддерживают метаболизм раковой опухоли поджелудочной железы посредством секреции аланина путем аутофагии. Было показано, что ингибирование аутофагии ткани хозяина приводит к истощению количества циркулирующего аргинина (аминокислоты, необходимой для метаболизма и роста опухоли) путем опосредованного печенью увеличения секреции аргиназы. Было также показано, что активация киназы ULK1 приводит к инактивации пути с участием STING в иммунных клетках путем ингибирующего фосфорилирования STING,

являясь посредником в механизме отрицательной обратной связи для ограничения врожденного ответа иммунных клеток, опосредованного интерферонами. Таким образом, аутофагия не только является активированной в опухолевых клетках (автономных раковых клетках), но также в других клетках в микроокружении опухоли или тканях хозяина (неавтономные раковые клетки) для поддержки выживаемости и роста опухоли.

Виды рака, обусловленного мутантными Ras, зависят от аутофагии. При раке поджелудочной железы передача сигналов мутантных Ras происходит преимущественно через путь с участием MAPKAP. Мутантный Ras активирует киназы RAF, которые в свою очередь активируют киназы MEK, которые в заключение активируют киназы ERK: мутантный Ras→RAF→MEK→ERK. Несмотря на передачу сигнала с участием мутантного Ras через путь с участием MAPKAP, ингибиторы данного пути практически не приносили клинической пользы или приносили незначительную клиническую пользу в клинических испытаниях при применении в качестве отдельных средств. Недавно было указано, что ингибирование пути с участием MAPKAP вызывает аутофагию в качестве компенсаторного механизма выживания. Когда ингибиторы MEK объединяли с ингибитором аутофагии гидроксихлорохином, появлявшаяся синергетическая активность приводила к уменьшению числа случаев рака, обусловленного мутантным Ras или мутантным BRAF. Подобным образом, когда ингибиторы ERK объединяли с ингибитором аутофагии гидроксихлорохином или хлорохином, появлявшаяся синергетическая активность приводила к угнетению количества случаев рака поджелудочной железы, обусловленного мутантным Ras. Было продемонстрировано, что вызванное на генетическом уровне истощение киназ RAF (CRAF и BRAF) приводило к синергетической противоопухолевой активности в линиях раковых клеток с мутантным Ras, если аутофагия также подвергалась вызванному на генетическом уровне истощению. В совокупности, недавние публикации подчеркивают, что двойное ингибирование пути с участием MAPKAP и пути аутофагии в видах рака, обусловленного мутантным Ras, представляет собой потенциально успешную схему лечения пациентов с видами рака, обусловленного мутантным Ras. Также было продемонстрировано, что другие виды таргетной терапии и химиотерапевтические средства активируют аутофагию опухоли в качестве механизма устойчивости; следовательно существует основание для объединения таких таргетных терапевтических средств или химиотерапевтических средств с ингибиторами аутофагии.

Мутации в гене, кодирующем киназу LRRK2 вызывают болезнь Паркинсона. Точечные мутации LRRK2 встречаются как у пациентов с семейной (наследственной), так и у пациентов со спорадической формой болезни Паркинсона. Наиболее распространенной мутацией LRRK2 при болезни Паркинсона является LRRK2 G2019S. Такие мутации в LRRK2 являются мутациями с приобретением функции, которые обуславливают повышенную активацию передачи сигнала с участием LRRK2. Продолжающаяся аутофагия представляет собой процесс, который нейронные клетки головного мозга используют для поддержания здоровья и гомеостаза. Аутофагия представляет собой процесс, с помощью которого клетки идентифицируют, локализуют и разрушают старые органеллы и структурные элементы внутри клеток, и в частности в случае белков, для которых известна агрегация в нейронах, аутофагия устраняет такие токсичные агрегаты белков для поддержания здоровья нейронов. Активность LRRK2 подавляет аутофагию, и мутация с приобретением функции LRRK2 G2019S еще больше подавляет аутофагию и была связана с агрессивными формами болезни Паркинсона.

Повышенная активность киназы LRRK2 была также связана с иммуновоспалительными заболеваниями, включая колит, и болезнь Крона, и воспалительное заболевание кишечника. В желудочно-кишечном тракте LRRK2 присутствует в антигенпрезентирующих клетках, в том числе дендритных клетках. Было показано, что активность LRRK2 важна в опосредованных дектином-1 врожденных иммунных ответах, в том числе активации пути с участием NFκB и повышенном продуцировании TNF-альфа в дендритных клетках пациентов с болезнью Крона.

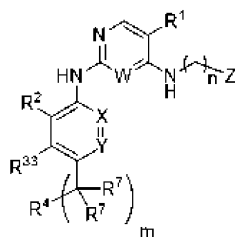
Проводят поиски в отношении ингибиторов LRRK2 для лечения нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Паркинсона, и проводят поиски для лечения гастроинтестинальных заболеваний, в том числе болезни Крона, язвенного колита и воспалительного заболевания кишечника.

Существует необходимость в новых видах таргетной терапии, которые ингибируют аутофагию и могут применяться в комбинации с ингибиторами пути с участием MAPKAP, химиотерапевтическими средствами и/или другими таргетными терапевтическими средствами.

Краткое описание

В данном документе описаны соединения, которые являются ингибиторами аутофагии, фармацевтические композиции и их применение в качестве средств для лечения нарушений, таких как рак, способы их получения и фармацевтические композиции, содержащие их в качестве активных ингредиентов. Такие фармацевтические композиции могут содержать соединение в качестве единственного активного средства или в комбинации с другими активными средствами в присутствии фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества. В одном варианте осуществления описанные соединения представляют собой ингибиторы активности киназы ULK, включая активность ULK1 и ULK2.

Например, соединения, предусмотренные в данном документе, могут быть описаны, как представлено формулой (I)



формула I,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где W представляет собой СН или N; X представляет собой СН или N; Y представляет собой C(R³) или N; R¹ выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C₁-C₅-алкила и C₃-C₅-циклоалкила, где каждый C₁-C₅-алкил и C₃-C₅-циклоалкил может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя независимыми вариантами, представляющими собой фтор; R² выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C₁-C₅-алкила, C₃-C₆-циклоалкила, C₂-C₅-алкенила, C₂-C₅-алкинила, C₁-C₅-алкокси и C₁-C₅-алкокси-C₂-C₅-алкила, где каждый C₁-C₅-алкил, C₃-C₆-циклоалкил, C₂-C₅-алкенил, C₂-C₃-алкинил и C₁-C₃-алкокси может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя независимыми вариантами, представляющими собой фтор или циано; каждый вариант R³ и R³³ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, C₁-C₆-алкила и C₁-C₆-алкокси, где каждый C₁-C₆-алкил и C₁-C₆-алкокси может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор; R⁴ выбран из группы, состоящей из B, D, NR⁶R⁹, NR⁶-(C(R¹⁰)₂)_p-NR⁹R⁹, C(O)-NR⁶R⁹, C(O)-B; C(O)-D и CN; B выбран из N-связанного гетероциклила, содержащего по меньшей мере один атом азота и необязательно содержащего дополнительный атом азота или кислорода в кольце и гетероарил, где B может быть необязательно замещен по одному или более доступным атомам углерода с помощью R⁷ и может быть необязательно замещен по доступному атому азота с помощью R⁹; D выбран из C-связанного гетероциклила, содержащего по меньшей мере один атом азота и необязательно содержащего дополнительный атом азота или кислорода в кольце и гетероарил, где D может быть необязательно замещен по одному или более доступным атомам углерода с помощью R⁷ и может быть необязательно замещен по доступному атому азота с помощью R⁹; каждый вариант R⁵ независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆-алкила, C₃-C₆-циклоалкила и гетероциклила, где каждый C₁-C₆-алкил и C₃-C₆-циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор; каждый вариант R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆-алкила, C₃-C₆-циклоалкила, циано и (C(R¹⁰)₂)_h-NR⁹R⁹, где каждый C₁-C₆-алкил и C₃-C₆-циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор, или два R⁷ соединены вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием оксо; каждый вариант R⁶ и R⁹ независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆-алкила, C₃-C₆-циклоалкила, C₁-C₅-алкокси-C₂-C₅-алкила, C(=O)R⁵, SO₂R⁵ и D, где каждый C₁-C₆-алкил и C₃-C₆-циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор; каждый вариант R¹⁰ независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₃-алкила и C₃-C₅-циклоалкила, где каждый C₁-C₃-алкил и C₃-C₅-циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор, или два R¹⁰ связаны вместе с атомом углерода, к которому они присоединены с образованием C₃-C₅-циклоалкила; Z выбран из группы, состоящей из 4-членного кольца лактама, связанного через атом азота, или 6-10-членного кольца лактама, связанного через атом азота, где атом кольца лактама может необязательно представлять собой кислород или NR⁶, если кольцо лактама представляет собой 6-10-членное кольцо, и доступный атом углерода на 4-членном кольце лактама или 6-10-членном лактаме необязательно замещен R³⁶; каждый вариант R³⁶ независимо выбран из C₁-C₆-алкила и C₃-C₆-циклоалкила, где каждый C₁-C₆-алкил и C₃-C₆-циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор, или два R³⁶ соединены вместе с атомом углерода, к которому они присоединены с образованием C₃-C₆-циклоалкила; h равняется 1, 2 или 3; m равняется 0, 1, 2 или 3; n равняется 2, 3 или 4 и p равняется 2 или 3; при условии, что X и Y одновременно не представляют собой N.

Подробное описание

В данном разделе будут более подробно описаны отличительные признаки и другие подробности настоящего изобретения. Определенные термины, используемые в описании, примерах и прилагаемой формуле изобретения, собраны в данном разделе. Такие определения следует читать в свете остальной части раскрытия настоящего изобретения и в значении, понимаемом специалистом в данной области. Если не указано иное, то все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое же значение, в котором они обычно понимаются специалистом в данной области.

Определения

Термин "алкил", применяемый в данном документе, относится к насыщенному прямому или разветвленному углеводороду. Иллюстративные алкильные группы включают без ограничения прямые или

разветвленные углеводороды, имеющие 1-6, 1-5, 1-4, 1-3 или 1-2 атома углерода, соответственно названные в данном документе как C₁-C₆-алкил, C₁-C₅-алкил, C₁-C₄-алкил, C₁-C₃-алкил и C₁-C₂-алкил. Иллюстративные алкильные группы включают без ограничения метил, этил, пропил, изопропил, 2-метил-1-бутил, 3-метил-2-бутил, 2-метил-1-пентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил, 2-этил-1-бутил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил и т.д.

Термин "алкенил", применяемый в данном документе, относится к ненасыщенному прямому или разветвленному углеводороду, имеющему по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Иллюстративные алкенильные группы включают без ограничения прямую или разветвленную группу из 2-6 или 3-4 атомов углерода, соответственно названные в данном документе как C₂-C₆-алкенил и C₃-C₄-алкенил. Иллюстративные алкенильные группы включают без ограничения винил, аллил, бутенил, пентенил и т.д.

Термин "алкокси", применяемый в данном документе, относится к прямой или разветвленной алкильной группе, присоединенной к кислороду (алкил-О-). Иллюстративные алкоксигруппы включают без ограничения алкоксигруппы из 1-6 или 2-6 атомов углерода, соответственно названные в данном документе как C₁-C₆-алкокси и C₂-C₆-алкокси. Иллюстративные алкоксигруппы включают без ограничения метокси, этокси, изопропокси и т.д.

Термин "алкоксиалкил", применяемый в данном документе, относится к прямой или разветвленной алкильной группе, присоединенной к кислороду, присоединенной ко второй прямой или разветвленной алкильной группе (алкил-О-алкил-). Иллюстративные алкоксиалкильные группы включают без ограничения алкоксиалкильные группы, в которых каждая из алкильных групп независимо содержит 1-6 атомов углерода, названные в данном документе как C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкил. Иллюстративные алкоксиалкильные группы включают без ограничения метоксиметил, 2-метоксиэтил, 1-метоксиэтил, 2-метоксипропил, этоксиметил, 2-изопропоксиэтил и т.д.

Термин "алкинил", применяемый в данном документе, относится к ненасыщенному прямому или разветвленному углеводороду, имеющему по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Иллюстративные алкинильные группы включают без ограничения прямые или разветвленные группы из 2-6 или 3-6 атомов углерода, соответственно названные в данном документе как C₂-C₆-алкинил и C₃-C₆-алкинил. Иллюстративные алкинильные группы включают без ограничения этинил, пропирил, бутинил, пентинил, гексинил, метилпропинил и т.д.

Термин "циано", применяемый в данном документе, относится к радикалу -CN.

Термины "циклоалкил" или "карбоциклическая группа", применяемый в данном документе, относится к насыщенной или частично ненасыщенной углеводородной группе, например, из 3-6 или 4-6 атомов углерода, соответственно названные в данном документе как C₃-C₆-циклоалкил или C₄-C₆-циклоалкил. Иллюстративные циклоалкильные группы включают без ограничения циклогексил, циклопентил, циклопентенил, циклобутил или циклопропил.

Термин "циклоалкокси", применяемый в данном документе, относится к циклоалкильной группе, присоединенной к кислороду (циклоалкил-О-). Иллюстративные циклоалкоксигруппы включают без ограничения циклоалкоксигруппы из 3-6 атомов углерода, названные в данном документе как C₃-C₆-циклоалкоксигруппы. Иллюстративные циклоалкоксигруппы включают без ограничения циклопропокси, циклобутокси, циклопентокси, циклогексилокси и т.д.

Термины "гало" или "галоген", используемые в данном документе, относятся к F, Cl, Br или I.

Термин "гетероарил", используемый в данном документе, относится к системе моноциклических ароматических 5- или 6-членных колец, содержащих один или более гетероатомов, например от одного до трех гетероатомов, таких как азот, кислород и сера. В тех случаях, когда это возможно, указанное гетероарильное кольцо может быть присоединено к смежному радикалу посредством атома углерода или азота. Примеры гетероарильных колец включают без ограничения фуран, тиофен, пиррол, тиазол, оксазол, изотиазол, изоксазол, имидазол, пиразол, триазол, пиридин или пиримидин и т.д.

Термины "гетероцикл" или "гетероциклическая группа" известны в уровне техники и относятся к насыщенным или частично ненасыщенным 4-10-членным структурам колец, включая моноциклические, мостиковые или сочлененные кольца, и структуры колец которых включают от одного до трех гетероатомов, таких как азот, кислород и сера. В тех случаях, когда это возможно, гетероциклические кольца могут быть присоединены к смежному радикалу посредством атома углерода или азота. Примеры гетероциклических групп включают без ограничения пирролидин, пиперидин, морфолин, тиоморфолин, пиперазин, оксетан, азетидин, тетрагидрофуран или дигидрофуран и т.д.

Используемый в данном документе термин "лактам" относится к циклическим амидам аминокислот, имеющим структуру 1-аза-циклоалкан-2-она, или аналогам, имеющим ненасыщенность или гетероатомы, замещающие один или более атомов углерода кольца. "Альфалактамы" относятся к лактаму, содержащему 3-членное кольцо. "Беталактамы" относятся к лактаму, содержащему 4-членное кольцо. "Гаммалактамы" относятся к лактаму, содержащему 5-членное кольцо. "Дельталактамы" относятся к лактаму, содержащему 6-членное кольцо. "Эпсилонлактамы" относятся к лактаму, содержащему 7-членное кольцо.

Термин "оксо", применяемый в данном документе, относится к радикалу =O.

"Комбинированная терапия" представляет собой вид лечения, который включает введение двух или более терапевтических средств, например соединения формулы I и ингибитора пути с участием МАРКАР пациенту, нуждающемуся в этом.

"Заболевание", "нарушение" и "состояние" применяются взаимозаменяемо в данном документе.

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

"Ингибитор пути с участием МАРКАР" представляет собой ингибитор сигнального пути с участием МАР-киназы. Ингибиторы данного пути включают ингибиторы RAS (например, AMG-510, MRTX 849), ингибиторы RAF (например, дабрафениб, вемурафениб, LY3009120), ингибиторы MEK (например, траметиниб, биниметиниб, селуметиниб, кобиметиниб) и ингибиторы ERK (например, уликсертиниб, SCH772984, LY3214996). Термины "ингибитор пути с участием МАРКАР" и "ингибитор АРКАР-киназы" используются в данном документе взаимозаменяемо.

"Фармацевтически или фармакологически приемлемый" включает молекулярные объекты и композиции, которые не вызывают побочных, аллергических или других нежелательных реакций при введении животному или человеку, в зависимости от ситуации. Для введения человеку препараты должны соответствовать стандартам стерильности, пирогенности и общей безопасности и частоты в соответствии с требованиями стандартов Отделения биологических препаратов FDA.

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

Термин "фармацевтическая композиция", используемый в данном документе, относится к композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение в соответствии с настоящим изобретением, раскрытым в данном документе, составленное вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями.

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

Соединения по настоящему изобретению могут содержать один или более хиральных центров и, следовательно, существовать в виде стереоизомеров. Термин "стереоизомеры", при использовании в данном документе, включает все энантиомеры или диастереомеры. Такие соединения могут быть обозначены символами "(+)", "(-)", "R" или "S" в зависимости от конфигурации заместителей около стерео-генного атома углерода, но специалисту в данной области техники будет ясно, что структура может явно обозначать хиральный центр. Описанные в настоящем изобретении соединения охватывают различные

стереоизомеры таких соединений и их смесей. Смеси энантиомеров или диастереомеров могут быть обозначены "(±)" в номенклатуре, но специалисту в данной области будет ясно, что структура может явно обозначать хиральный центр.

В настоящем описании термин "терапевтически эффективное количество" обозначает количество соединения по настоящему изобретению, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ ткани, системы или животного (например, млекопитающего или человека), необходимого исследователю, ветеринару, врачу или другому медицинскому персоналу. Соединения, описанные в данном документе, вводят в количестве, являющемся терапевтически эффективным для лечения нарушения.

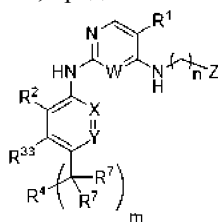
"Лечение" включает любой эффект, например уменьшение, снижение, модулирование или устранение, который приводит к облегчению состояния, заболевания, нарушения и т.п.

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

Отдельные энантиомеры и диастереомеры соединений по настоящему изобретению могут быть получены путем синтеза из коммерчески доступных исходных материалов, которые содержат асимметричные или стереогенные центры, или путем получения рацемической смеси с последующим применением способов разделения, широко известных специалистам среднего уровня в данной области. Такие способы разделения проиллюстрированы (1) присоединением смеси энантиомеров к хиральному вспомогательному реагенту, разделением полученной смеси диастереомеров путем перекристаллизации или хроматографии и высвобождением оптически чистого продукта из вспомогательного, (2) образованием соли, включающим оптически активное разделяющее средство, (3) прямым разделением смеси оптических энантиомеров на колонках для хиральной жидкостной хроматографии или (4) кинетическим разделением с применением стереоселективных химических или ферментативных реагентов. Рацемические смеси могут также быть превращены в составляющие их энантиомеры посредством широко известных способов, таких как хиральная жидкостная хроматография или кристаллизация соединения в хиральном растворителе. Виды стереоселективного синтеза, химической или ферментативной реакции, в которой отдельное реагирующее вещество образует смесь стереоизомеров в неравных количествах во время образования нового стереоцентра или во время преобразования уже существующего, широко известны в уровне техники. Стереоселективные виды синтеза охватывают как энантио-, так и диастереоселективные преобразования, и могут включать применение хиральных вспомогательных реагентов. Например, см. Carreira and Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009.

Соединения

В данном документе описано соединение, представленное формулой I



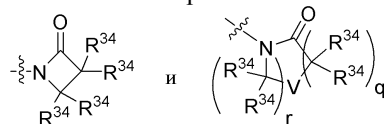
формула I,

или его фармацевтически приемлемая соль, энантиомер, стереоизомер или таутомер, где W представляет собой CH или N; X представляет собой CH или N; Y представляет собой C(R³) или N; R¹ выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C₁-C₅-алкила и C₃-C₅-циклоалкила, где каждый C₁-C₅-алкил и C₃-C₅-циклоалкил может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя независимыми вариантами, представляющими собой фтор; R² выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C₁-C₅-алкила, C₃-C₆-циклоалкила, C₂-C₅-алкенила, C₂-C₅-алкинила, C₁-C₅-алкокси и C₁-C₅-алкокси-C₂-C₅-алкила, где каждый C₁-C₅-алкил, C₃-C₆-циклоалкил, C₂-C₅-алкенил, C₂-C₃-алкинил и C₁-C₃-алкокси может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя независимыми вариантами, представляющими собой фтор или циано; каждый вариант R³ и R³³ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, C₁-C₆-алкила и C₁-C₆-алкокси, где каждый C₁-C₆-алкил и C₁-C₆-алкокси может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор; R⁴ выбран из группы, состоящей из B, D, NR⁶R⁹, NR⁶-(C(R¹⁰)₂)_p-NR⁹R⁹, C(O)-NR⁶R⁹; C(O)-B; C(O)-D и CN; B выбран из N-связанного гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота и необязательно содержащего дополнительный атом азота или кислорода в кольце и гетероарил, где B может быть необязательно за-

мещен по одному или более доступным атомам углерода с помощью R^7 и может быть необязательно замещен по доступному атому азота с помощью R^9 ; D выбран из C-связанного гетероциклила, содержащего по меньшей мере один атом азота и необязательно содержащего дополнительный атом азота или кислорода в кольце и гетероарил, где D может быть необязательно замещен по одному или более доступным атомам углерода с помощью R^7 и может быть необязательно замещен по доступному атому азота с помощью R^9 ; каждый вариант R^5 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 -алкила, C_3 - C_6 -циклоалкила и гетероциклила, где каждый C_1 - C_6 -алкил и C_3 - C_6 -циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор; каждый вариант R^7 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 -алкила, C_3 - C_6 -циклоалкила, циано и $(C(R^{10}))_h$ - NR^9R^9 , где каждый C_1 - C_6 -алкил и C_3 - C_6 -циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор, или два R^7 соединены вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием оксо; каждый вариант R^6 и R^9 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 -алкила, C_3 - C_6 -циклоалкила, C_1 - C_5 -алкокси- C_2 - C_5 -алкила, $C(=O)R^5$, SO_2R^5 и D, где каждый C_1 - C_6 -алкил и C_3 - C_6 -циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор; каждый вариант R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_5 -циклоалкила, где каждый C_1 - C_3 -алкил и C_3 - C_5 -циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор, или два R^{10} связаны вместе с атомом углерода, к которому они присоединены с образованием C_3 - C_5 -циклоалкила; Z выбран из группы, состоящей из 4-членного кольца лактама, связанного через атом азота, или 6-10-членного кольца лактама, связанного через атом азота, где атом кольца лактама может необязательно представлять собой кислород или NR^6 , если кольцо лактама представляет собой 6-10-членное кольцо, и доступный атом углерода на 4-членном кольце лактама или 6-10-членном лактаме необязательно замещен R^{36} ; каждый вариант R^{36} независимо выбран из C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила, где каждый C_1 - C_6 -алкил и C_3 - C_6 -циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор, или два R^{36} соединены вместе с атомом углерода, к которому они присоединены с образованием C_3 - C_6 -циклоалкила; h равняется 1, 2 или 3; m равняется 0, 1, 2 или 3; n равняется 2, 3 или 4; и r равняется 2 или 3; при условии, что X и Y одновременно не представляют собой N.

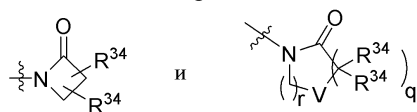
В некоторых вариантах осуществления W представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой CH, и Y представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой CH, и Y представляет собой $C(R^3)$.

В некоторых вариантах осуществления Z выбран из



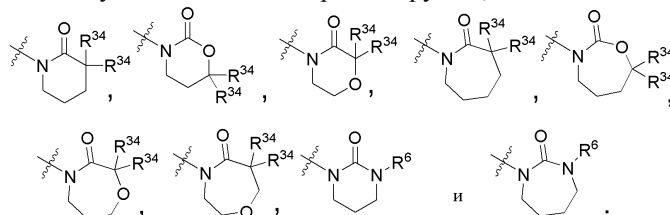
где V выбран из группы, состоящей из кислорода, CH_2 и NR^6 ; каждый вариант R^{34} независимо выбран из H и R^{36} , где в каждом варианте R^{36} независимо выбран из C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила, или два R^{36} независимо связаны вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием C_3 - C_6 -циклоалкила; q равняется 0, 1, 2 или 3 и r равняется 2 или 4, при условии, что если q равняется 0, то r не равняется 2.

В некоторых вариантах осуществления Z выбран из

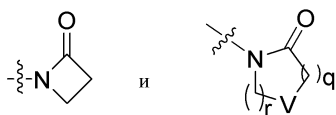


где V выбран из группы, состоящей из кислорода, $C(R^{34})_2$ и NR^6 ; каждый вариант R^{34} независимо выбран из H и R^{36} , где в каждом варианте R^{36} независимо выбран из C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила, или два R^{36} независимо связаны вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием C_3 - C_6 -циклоалкила; q равняется 0, 1, 2 или 3 и r равняется 2 или 3, при условии, что если q равняется 0, то r не равняется 2.

В некоторых вариантах осуществления Z выбран из группы, состоящей из

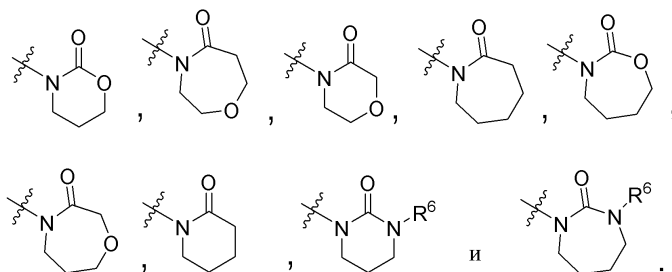


В некоторых вариантах осуществления Z выбран из



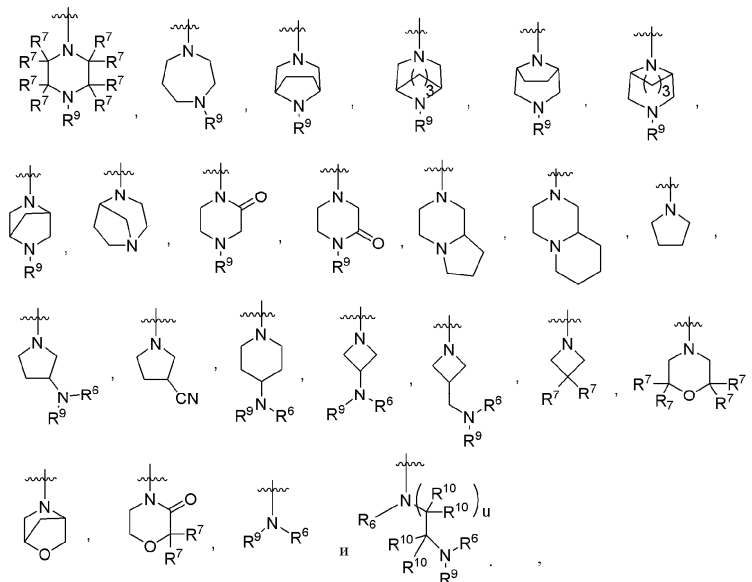
где V выбран из группы, состоящей из кислорода, CH₂ и NR⁶; q равняется 0, 1, 2 или 3 и г равняется 2 или 3, при условии, что если q равняется 0, то г не равняется 2.

В некоторых вариантах осуществления Z выбран из группы, состоящей из



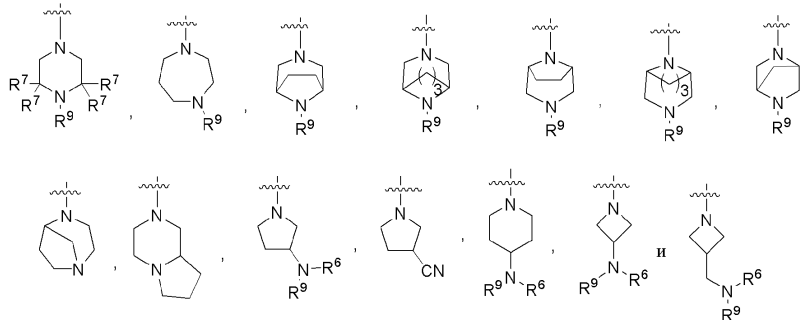
В некоторых вариантах осуществления R⁴ представляет собой B.

В некоторых вариантах осуществления R⁴ выбран из группы, состоящей из

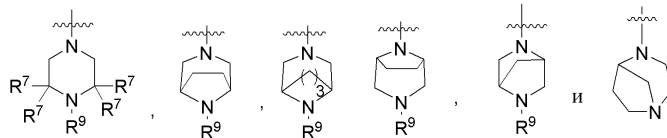


где u равняется 1 или 2.

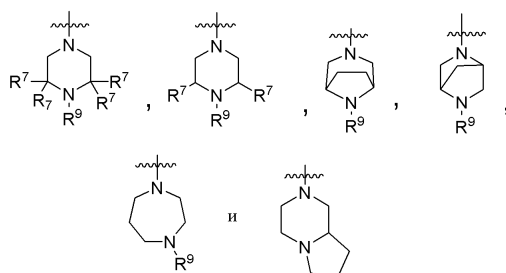
В некоторых вариантах осуществления R⁴ выбран из группы, состоящей из



В некоторых вариантах осуществления R⁴ выбран из группы, состоящей из

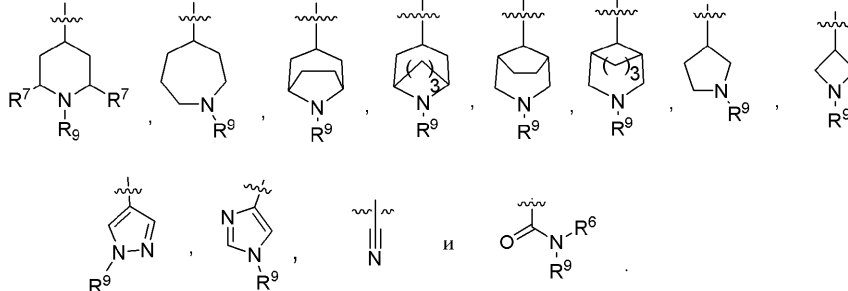


В некоторых вариантах осуществления R⁴ выбран из группы, состоящей из



В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой D.

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из



В некоторых вариантах осуществления m равняется 0. В некоторых вариантах осуществления m равняется 1. В некоторых вариантах осуществления m равняется 2. В некоторых вариантах осуществления m равняется 3.

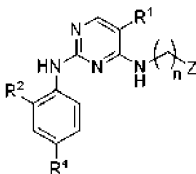
В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_5 -алкила и C_3 - C_5 -циклоалкила, где C_1 - C_5 -алкил может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CF_3 . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CF_2H . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой бром. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклопропил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из H, C_3 - C_5 -циклоалкила, C_1 - C_5 -алкила, галогена, CN, C_2 - C_5 -алкенила и C_2 - C_5 -алкинила, где C_1 - C_3 -алкил может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя независимыми вариантами, представляющими собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из хлора и брома.

В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_5 -алкила, H и C_3 - C_4 -циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из хлора и брома.

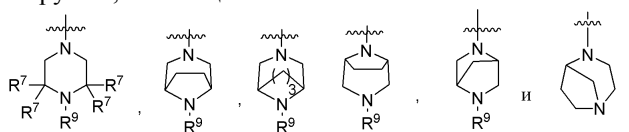
В некоторых вариантах осуществления n равняется 3.

В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой II



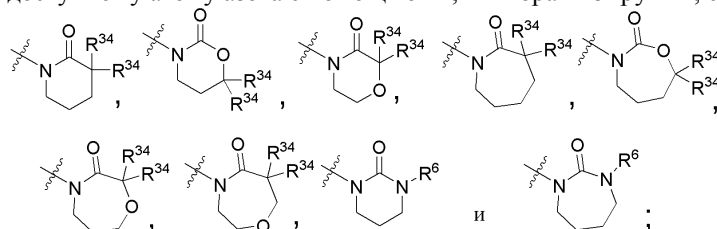
формула II,

или его фармацевтически приемлемой солью, где n равняется 2, 3 или 4; R^1 выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C_1 - C_5 -алкила и C_3 - C_5 -циклоалкила, где каждый C_1 - C_5 -алкил и C_3 - C_5 -циклоалкил может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя независимыми вариантами, представляющими собой фтор; R^2 выбран из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_2 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила; R^4 выбран из группы, состоящей из



каждый вариант R^6 и R^9 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 -алкила, C_3 - C_6 -циклоалкила, $C(=O)R^5$, SO_2R^5 и D, где каждый C_1 - C_6 -алкил и C_3 - C_6 -циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор; каждый вариант

R^5 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 -алкила, C_3 - C_6 -циклоалкила и гетероциклила, где каждый C_1 - C_6 -алкил и C_3 - C_6 -циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор; каждый вариант R^7 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила, где каждый C_1 - C_6 -алкил и C_3 - C_6 -циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор, или два R^7 соединены вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием оксо; D выбран из C-связанного гетероциклила, содержащего по меньшей мере один атом азота и необязательно содержащего дополнительный атом азота или кислорода в кольце и гетероарил, где D может быть необязательно замещен по одному или более доступным атомам углерода с помощью R^7 и может быть необязательно замещен по доступному атому азота с помощью R^9 ; Z выбран из группы, состоящей из

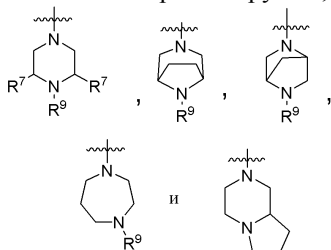


каждый вариант R^{34} независимо выбран из H и R^{36} , где в каждом варианте R^{36} независимо выбран из C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила, где каждый C_1 - C_3 -алкил и C_3 - C_6 -циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор, или два R^{36} соединены вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием C_3 - C_6 -циклоалкила.

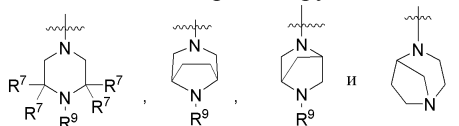
В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_5 -алкила и C_3 - C_5 -циклоалкила, где C_1 - C_5 -алкил может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой фтор и C_3 - C_5 -циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CF_3 . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CF_2H . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой бром. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклопропил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из H, C_3 - C_4 -циклоалкила, C_1 - C_5 -алкила и галогена. В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора.

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из



В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из

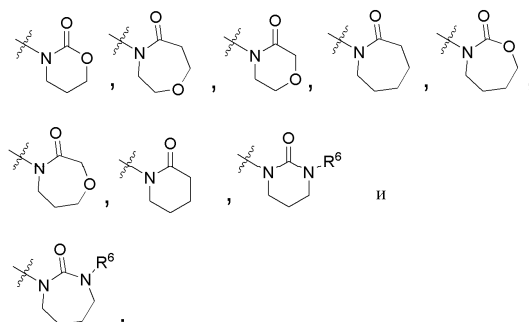


В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 и R^9 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила, где каждый из C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор.

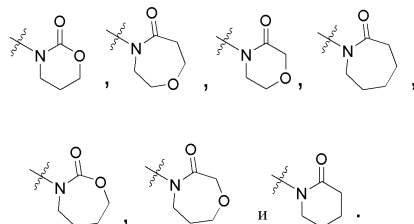
В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_5 -алкила, где C_1 - C_5 -алкил может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя независимыми вариантами, представляющими собой фтор. В некоторых вариантах осуществления два R^{34} соединены вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием C_3 - C_6 -циклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления Z выбран из группы, состоящей из

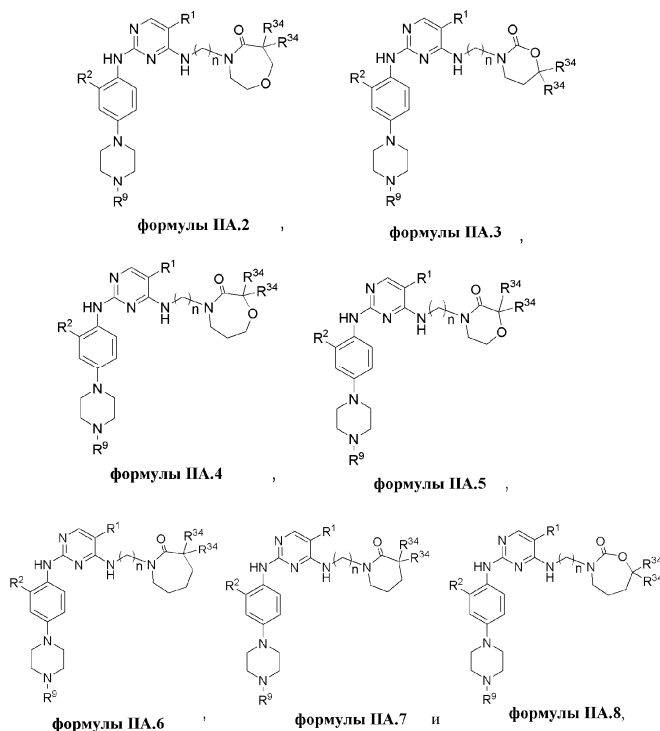


В некоторых вариантах осуществления Z выбран из группы, состоящей из



В некоторых вариантах осуществления n равняется 3.

В одном варианте осуществления соединение представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из



где в каждом варианте R^1 независимо выбран из группы, состоящей из брома, хлора, CF_3 , CF_2H и циклопропила; каждый вариант R^2 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила и галогена; каждый вариант R^9 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_5 -циклоалкила; каждый вариант R^{34} выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_2 -алкила и C_3 - C_5 -циклоалкила; и n равняется 3.

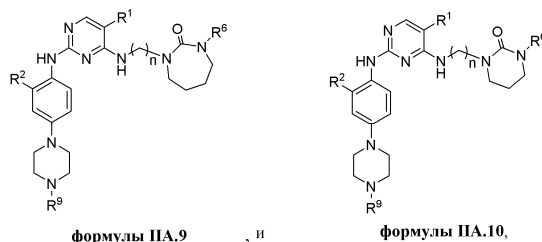
В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой бром; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 -алкила; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_2 -алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой бром; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 -алкила; каждый R^{34} представляет собой H; и n равняется 3.

В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_3 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 независимо выбран из H и C_1 - C_3 -алкила; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_2 -алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет

собой CF_3 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 независимо выбран из H и C_1 - C_3 -алкила; каждый R^{34} представляет собой H и n равняется 3.

В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_2H ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 -алкила; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_2 -алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_2H ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 -алкила; каждый R^{34} представляет собой H и n равняется 3.

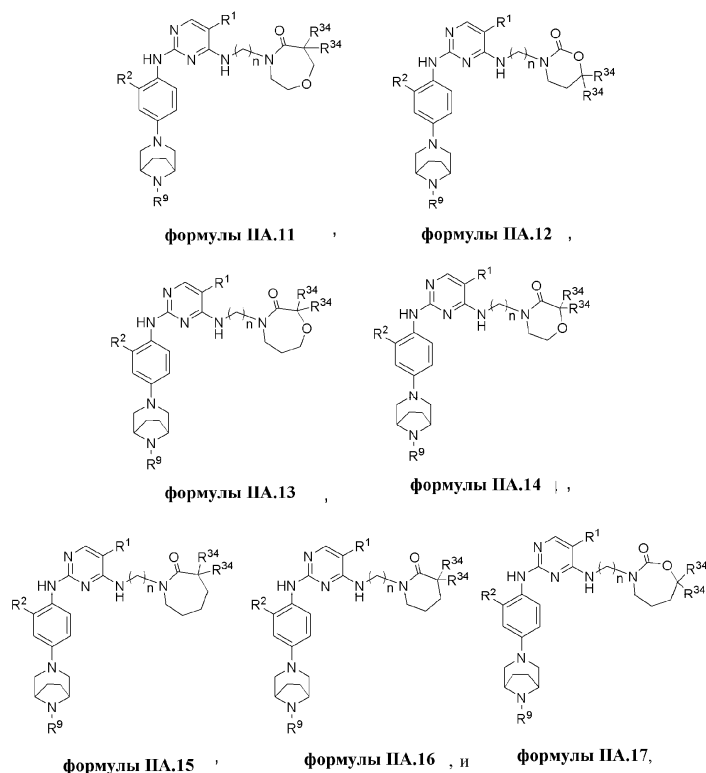
В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из

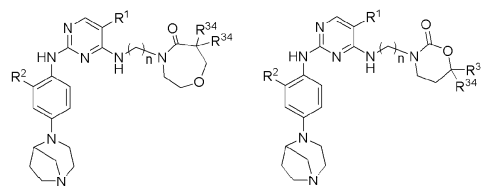


где в каждом варианте R^1 независимо выбран из группы, состоящей из брома, хлора, CF_3 , CF_2H и циклопропила; каждый вариант R^2 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила и галогена; каждый вариант R^6 независимо выбран из C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила; каждый вариант R^9 независимо выбран из группы, состоящей из H , C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_5 -циклоалкила; и n равняется 3.

В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой бром; каждый вариант R^2 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^6 выбран из C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила; каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 -алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_3 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^6 независимо выбран из C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила; каждый вариант R^9 независимо выбран из H и C_1 - C_3 -алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_2H ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^6 независимо выбран из C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила; каждый вариант R^9 независимо выбран из H и C_1 - C_3 -алкила; и n равняется 3.

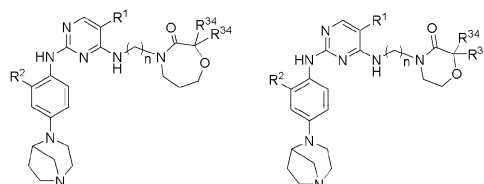
В одном варианте осуществления соединение представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из





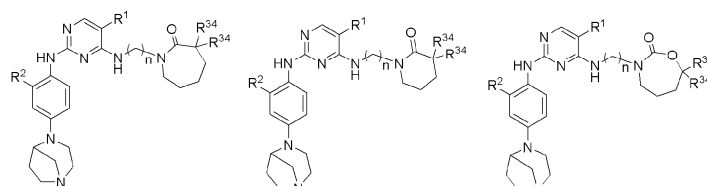
формулы ПА.20

формулы ПА.21



формулы ПА.22

формулы ПА.23



формулы ПА.24

формулы ПА.25

формулы ПА.26,

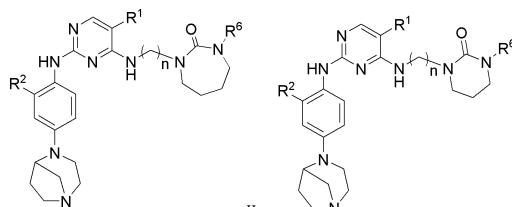
где в каждом варианте R^1 независимо выбран из группы, состоящей из брома, хлора, CF_3 , CF_2H и циклопропила; каждый вариант R^2 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила и галогена; каждый вариант R^{34} выбран из группы, состоящей из H , C_1 - C_2 -алкила и C_3 - C_5 -циклоалкила; и n равняется 3.

В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой бром; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_2 -алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой бром; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый R^{34} представляет собой H и n равняется 3.

В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_3 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_2 -алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_3 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый R^{34} представляет собой H и n равняется 3.

В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_2H ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_2 -алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_2H ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый R^{34} представляет собой H и n равняется 3.

В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из



формулы ПА.27

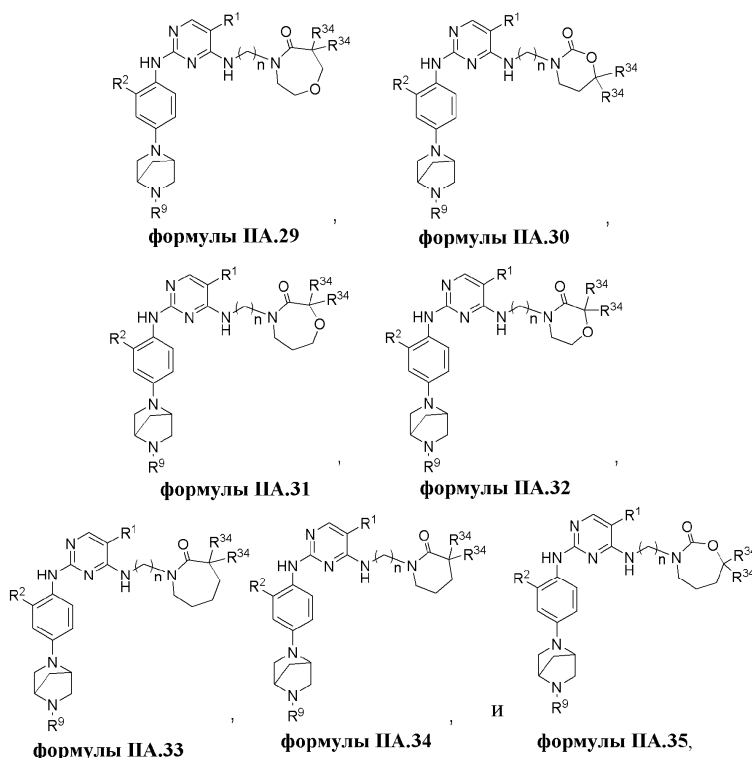
формулы ПА.28.

где в каждом варианте R^1 независимо выбран из группы, состоящей из брома, хлора, CF_3 , CF_2H и циклопропила; каждый вариант R^2 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила и галогена; каждый вариант R^6 независимо выбран из C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила и n равняется 3.

В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой бром; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^6 выбран из C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_3 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^6 независимо выбран из C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_4 -

циклоалкила и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_2H ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^6 независимо выбран из C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила и n равняется 3.

В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из



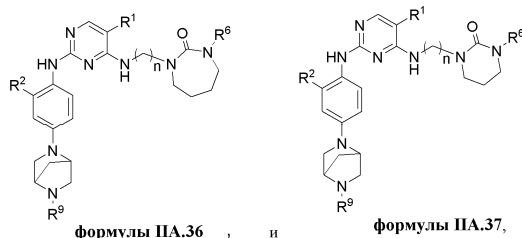
где в каждом варианте R^1 независимо выбран из группы, состоящей из брома, хлора, CF_3 , CF_2H и циклопропила; каждый вариант R^2 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила и галогена; каждый вариант R^9 независимо выбран из группы, состоящей из H , C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_5 -циклоалкила; каждый вариант R^{34} выбран из группы, состоящей из H , C_1 - C_2 -алкила и C_3 - C_5 -циклоалкила; и n равняется 3.

В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой бром; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 -алкила; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_2 -алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой бром; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 -алкила; каждый R^{34} представляет собой H и n равняется 3.

В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_3 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 независимо выбран из H и C_1 - C_3 -алкила; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_2 -алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_3 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 независимо выбран из H и C_1 - C_3 -алкила; каждый R^{34} представляет собой H и n равняется 3.

В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_2H ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 -алкила; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_2 -алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_2H ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 -алкила; каждый R^{34} представляет собой H и n равняется 3.

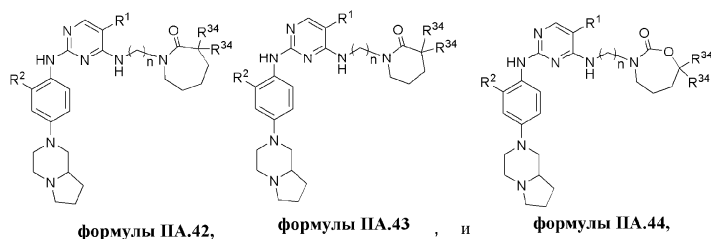
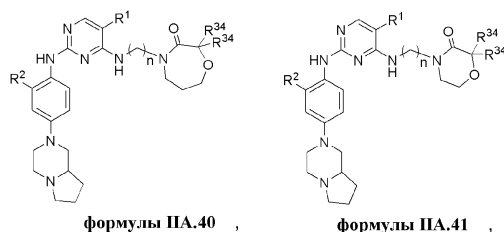
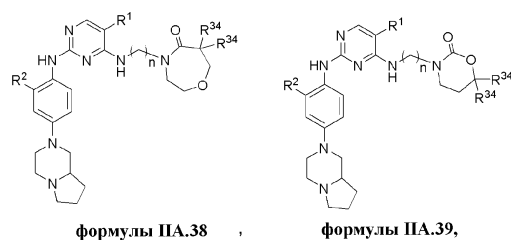
В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой, выбранной из



где в каждом варианте R^1 независимо выбран из группы, состоящей из брома, хлора, CF_3 , CF_2H и циклопропила; каждый вариант R^2 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила и галогена; каждый вариант R^6 независимо выбран из C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила; каждый вариант R^9 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_5 -циклоалкила; и n равняется 3.

В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой бром; каждый вариант R^2 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^6 выбран из C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила; каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 -алкила и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_3 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^6 независимо выбран из C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила; каждый вариант R^9 независимо выбран из H и C_1 - C_3 -алкила и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_2H ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^6 независимо выбран из C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила; каждый вариант R^9 независимо выбран из H и C_1 - C_3 -алкила и n равняется 3.

В некоторых вариантах осуществления соединения представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из



где в каждом варианте R^1 независимо выбран из группы, состоящей из брома, хлора, CF_3 , CF_2H и циклопропила; каждый вариант R^2 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила и галогена; каждый вариант R^{34} выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_2 -алкила и C_3 - C_5 -циклоалкила; и n равняется 3.

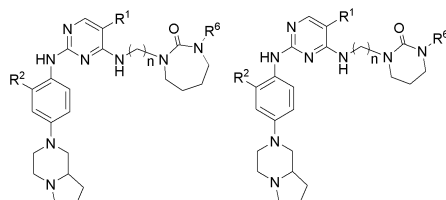
В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой бром; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_2 -алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой бром; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый R^{34} представляет собой H и n равняется 3.

В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_3 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^{34} неза-

всимо выбран из группы, состоящей из Н и C_1 - C_2 -алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_3 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый R^{34} представляет собой Н и n равняется 3.

В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_2H ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из Н и C_1 - C_2 -алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_2H ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый R^{34} представляет собой Н и n равняется 3.

В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из

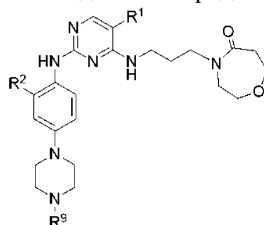


формулы ПА.45 , и формулы ПА.46,

где в каждом варианте R^1 независимо выбран из группы, состоящей из брома, хлора, CF_3 , CF_2H и циклопропила; каждый вариант R^2 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила и галогена; каждый вариант R^6 независимо выбран из C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила и n равняется 3.

В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой бром; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^6 выбран из C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_3 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^6 независимо выбран из C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_2H ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^6 независимо выбран из C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила и n равняется 3.

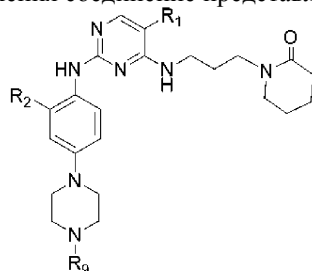
В некоторых вариантах осуществления соединения представлено



формулой ПА.2-А,

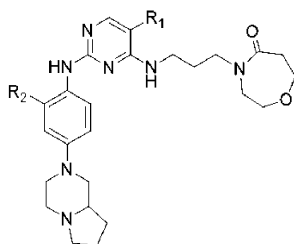
где R^1 выбран из группы, состоящей из брома, хлора, CF_3 , CF_2H и циклопропила; R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила и галогена; и R^9 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_3 -алкила, Н и C_3 - C_5 -циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CF_3 ; R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; и R^9 выбран из C_1 - C_3 -алкила и Н. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой бром; R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; и R^9 выбран из C_1 - C_3 -алкила и Н. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CF_2H ; R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; и R^9 выбран из C_1 - C_3 -алкила и Н.

В некоторых вариантах осуществления соединения представлено



формулой ПА.7-А,

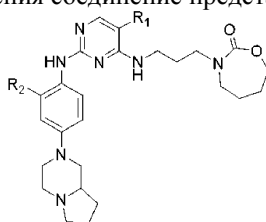
где R^1 выбран из группы, состоящей из брома, хлора, CF_3 , CF_2H и циклопропила; R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила и галогена; и R^9 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_3 -алкила, Н и C_3 - C_5 -циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CF_3 ;



формулой IA.38-A,

где R^1 выбран из группы, состоящей из брома, хлора, CF_3 , CF_2H и циклопропила; и R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила и галогена. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CF_3 ; и R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой бром; и R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CF_2H ; и R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора.

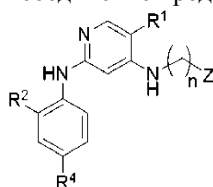
В некоторых вариантах осуществления соединение представлено



формулой IA.44-A,

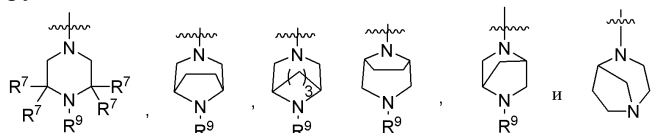
где R^1 выбран из группы, состоящей из брома, хлора, CF_3 , CF_2H и циклопропила; и R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила и галогена. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CF_3 ; и R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой бром; и R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CF_2H ; и R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора.

В некоторых вариантах осуществления соединение представлено



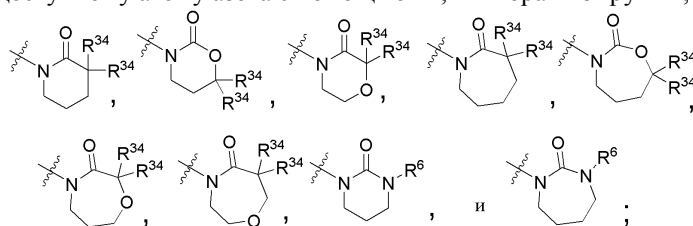
формулой III,

или его фармацевтически приемлемой солью, где n равняется 2, 3 или 4; R^1 выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C_1 - C_5 -алкила и C_3 - C_5 -циклоалкила, где каждый C_1 - C_5 -алкил и C_3 - C_5 -циклоалкил может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя независимыми вариантами, представляющими собой фтор; R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила и галогена; R^4 выбран из группы, состоящей из



каждый вариант R^6 и R^9 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 -алкила, C_3 - C_6 -циклоалкила, $C(=O)R^5$, SO_2R^5 и D, где каждый C_1 - C_6 -алкил и C_3 - C_6 -циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор; каждый вариант R^5 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 -алкила, C_3 - C_6 -циклоалкила и гетероциклила, где каждый C_1 - C_6 -алкил и C_3 - C_6 -циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор; каждый вариант R^7 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила, где каждый C_1 - C_6 -алкил и C_3 - C_6 -циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор, или два R^7 соединены вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием оксо; D выбран из C-связанного гетероциклила, содержащего по меньшей мере один атом азота и необязательно содержащего дополнительный атом азота или кислорода в кольце и гетероарил, где D может быть необя-

зательно замещен по одному или более доступным атомам углерода с помощью R^7 и может быть необязательно замещен по доступному атому азота с помощью R^9 ; Z выбран из группы, состоящей из

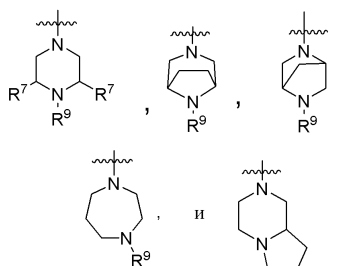


каждый вариант R^{34} независимо выбран из H и R^{36} , где в каждом варианте R^{36} независимо выбран из C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила, где каждый C_1 - C_3 -алкил и C_3 - C_6 -циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор, или два R^{36} соединены вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием C_3 - C_6 -циклоалкила.

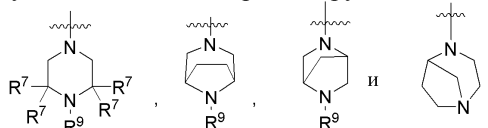
В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_5 -циклоалкила, где C_1 - C_5 -алкил может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой фтор и C_3 - C_5 -циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CF_3 . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CF_2H . В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой бром. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой циклопропил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из H, C_3 - C_4 -циклоалкила, C_1 - C_5 -алкила и галогена. В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора.

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из группы, состоящей



В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из группы, состоящей из

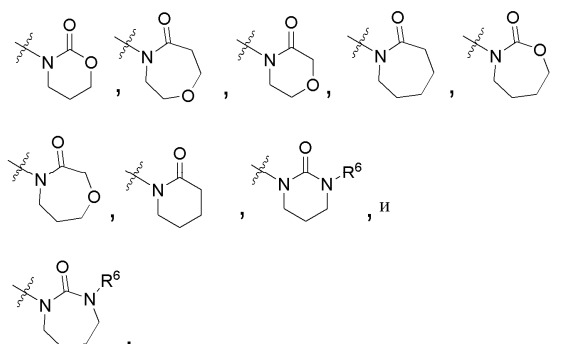


В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 и R^9 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила, где каждый из C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила необязательно замещен одним или более независимыми вариантами, представляющими собой фтор.

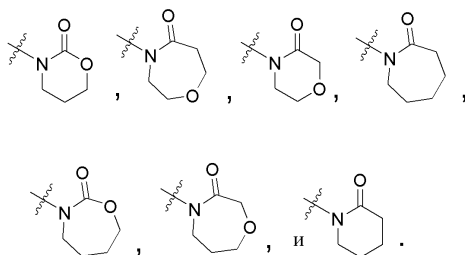
В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^{34} выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_5 -алкила, где C_1 - C_5 -алкил может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя независимыми вариантами, представляющими собой фтор. В некоторых вариантах осуществления два R^{34} соединены вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием C_3 - C_6 -циклоалкила;

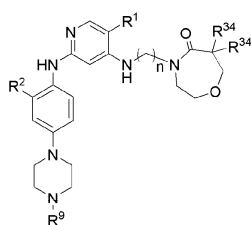
В некоторых вариантах осуществления Z выбран из группы, состоящей из



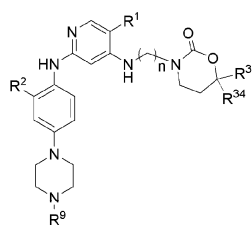
В некоторых вариантах осуществления Z выбран из группы, состоящей из



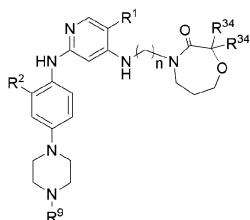
В некоторых вариантах осуществления n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из



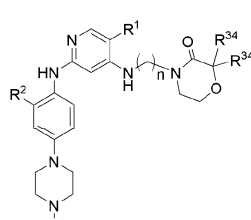
формулы 3A.2 ,



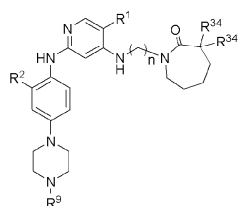
формулы 3A.3 ;



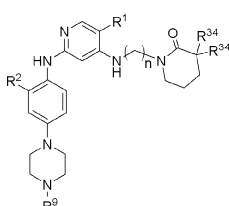
формулы 3A.4 ,



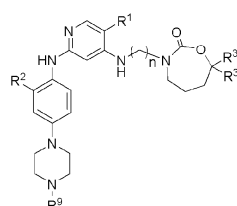
формулы 3A.5 ;



формулы 3A.6 ,



формулы 3A.7 , и



формулы 3A.8.

где в каждом варианте R^1 независимо выбран из группы, состоящей из брома, хлора, CF_3 , CF_2H и циклопропила; каждый вариант R^2 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила и галогена; каждый вариант R^9 независимо выбран из группы, состоящей из H , C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_5 -циклоалкила; каждый вариант R^{34} выбран из группы, состоящей из H , C_1 - C_2 -алкила и C_3 - C_5 -циклоалкила; и n равняется 3.

В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой бром; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 -алкила; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_2 -алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой бром; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора;

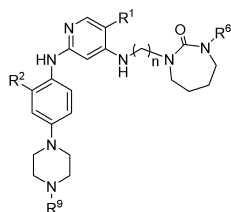
каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 -алкила; каждый R^{34} представляет собой H и n равняется 3.

В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_3 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 независимо выбран из H и C_1 - C_3 -алкила; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_2 -алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_3 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 независимо выбран из H и C_1 - C_3 -алкила; каждый R^{34} представляет собой H и n равняется 3.

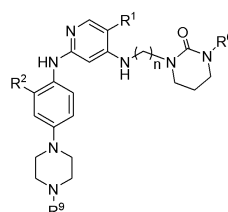
В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_2H ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 -алкила; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_2 -алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_2H ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 -алкила; каждый R^{34} представляет собой H и n равняется 3.

В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой, выбранной из группы,

состоящей из



формулы ША.9

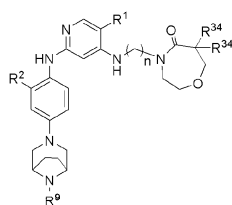


формулы ША.10.

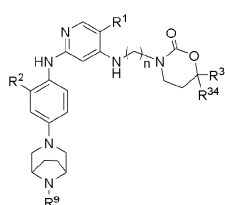
где в каждом варианте R^1 независимо выбран из группы, состоящей из брома, хлора, CF_3 , CF_2H и циклопропила; каждый вариант R^2 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила и галогена; каждый вариант R^6 независимо выбран из C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила; каждый вариант R^9 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_5 -циклоалкила; и n равняется 3.

В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой бром; каждый вариант R^2 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^6 выбран из C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила; каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 -алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_3 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^6 независимо выбран из C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила; каждый вариант R^9 независимо выбран из H и C_1 - C_3 -алкила и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_2H ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^6 независимо выбран из C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила; каждый вариант R^9 независимо выбран из H и C_1 - C_3 -алкила и n равняется 3.

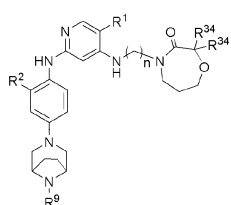
В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из



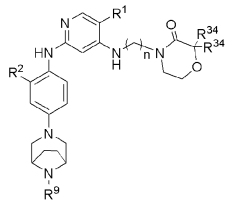
формулы ША.11



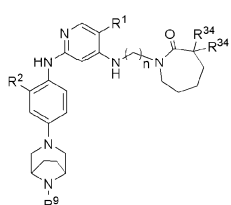
формулы ША.12



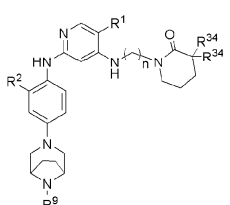
формулы ША.13



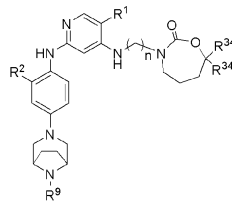
формулы ША.14



формулы ША.15



формулы ША.16



формулы ША.17.

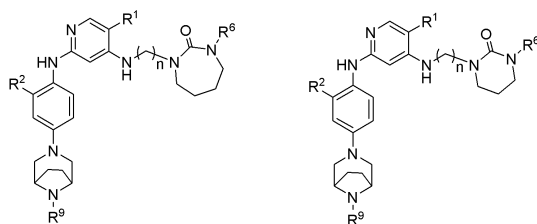
где в каждом варианте R^1 независимо выбран из группы, состоящей из брома, хлора, CF_3 , CF_2H и циклопропила; каждый вариант R^2 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила и галогена; каждый вариант R^9 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_5 -циклоалкила; каждый вариант R^{34} выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_2 -алкила и C_3 - C_5 -циклоалкила; и n равняется 3.

В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой бром; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 -алкила; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_2 -алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой бром; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 -алкила; каждый R^{34} представляет собой H и n равняется 3.

В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_3 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 независимо выбран из H и C_1 - C_3 -алкила; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_2 -алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_3 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 независимо выбран из H и C_1 - C_3 -алкила; каждый вариант R^{34} представляет собой H и n равняется 3.

В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_2H ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 -алкила; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_2 -алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_2H ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 -алкила; каждый вариант R^{34} представляет собой H и n равняется 3.

В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из



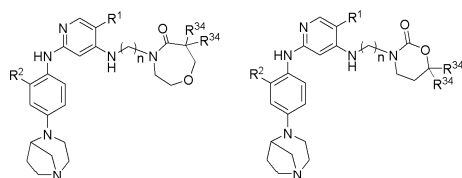
формулы ША.18 , и

формулы ША.19.

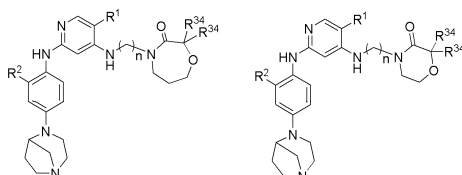
где в каждом варианте R^1 независимо выбран из группы, состоящей из брома, хлора, CF_3 , CF_2H и циклопропила; каждый вариант R^2 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила и галогена; каждый вариант R^6 независимо выбран из C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила; каждый вариант R^9 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_5 -циклоалкила; и n равняется 3.

В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой бром; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^6 выбран из C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила; каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 -алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_3 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^6 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила; каждый вариант R^9 независимо выбран из H и C_1 - C_3 -алкила и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_2H ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^6 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила; каждый вариант R^9 независимо выбран из H и C_1 - C_3 -алкила и n равняется 3.

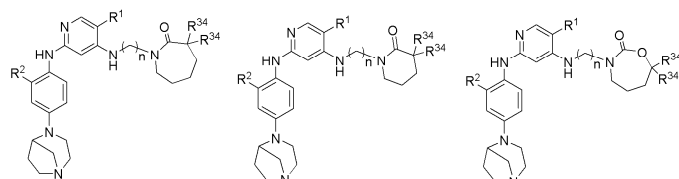
В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из



формулы 3A.20 , формулы 3A.21 ,



формулы 3A.22 , формулы 3A.23 ,



формулы 3A.24 , формулы 3A.25 , и формулы 3A.26.

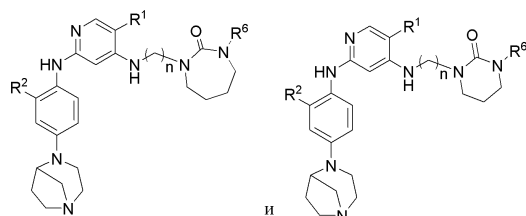
где в каждом варианте R^1 независимо выбран из группы, состоящей из брома, хлора, CF_3 , CF_2H и циклопропила; каждый вариант R^2 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила и галогена; каждый вариант R^{34} выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_2 -алкила и C_3 - C_5 -циклоалкила; и n равняется 3.

В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой бром; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_2 -алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой бром; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый R^{34} представляет собой H и n равняется 3.

В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_3 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_2 -алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_3 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый R^{34} представляет собой H и n равняется 3.

В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_2H ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_2 -алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_2H ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый R^{34} представляет собой H и n равняется 3.

В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из



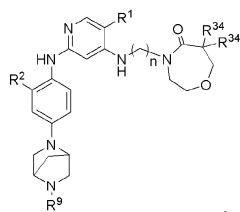
формулы 3A.27 , и формулы 3A.28.

где в каждом варианте R^1 независимо выбран из группы, состоящей из брома, хлора, CF_3 , CF_2H и циклопропила; каждый вариант R^2 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила и галогена; каждый вариант R^6 независимо выбран из C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила и n равняется 3.

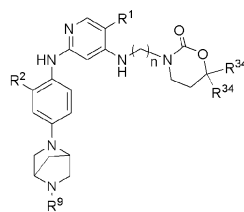
В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой бром; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^6 выбран из C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_3 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^6 независимо выбран из C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_4 -

циклоалкила и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_2H ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^6 независимо выбран из C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила и n равняется 3.

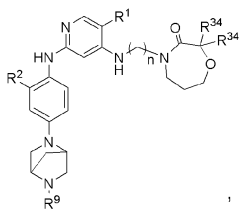
В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из



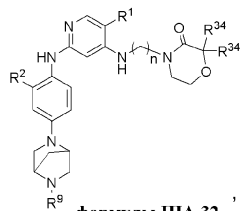
формулы 3A.29



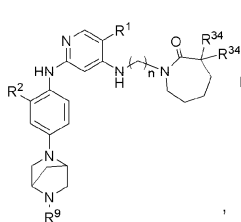
формулы 3A.30



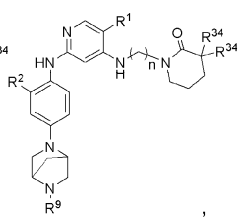
формулы 3A.31



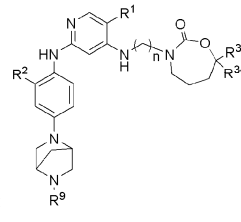
формулы 3A.32



формулы 3A.33



формулы 3A.34



формулы 3A.35

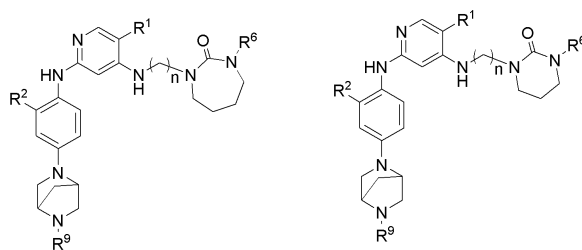
где в каждом варианте R^1 независимо выбран из группы, состоящей из брома, хлора, CF_3 , CF_2H и циклопропила; каждый вариант R^2 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила и галогена; каждый вариант R^9 независимо выбран из группы, состоящей из H , C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_5 -циклоалкила; каждый вариант R^{34} выбран из группы, состоящей из H , C_1 - C_2 -алкила и C_3 - C_5 -циклоалкила; и n равняется 3.

В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой бром; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 -алкила; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_2 -алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой бром; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 -алкила; каждый R^{34} представляет собой H и n равняется 3.

В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_3 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 независимо выбран из H и C_1 - C_3 -алкила; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_2 -алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_3 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 независимо выбран из H и C_1 - C_3 -алкила; каждый R^{34} представляет собой H и n равняется 3.

В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_2H ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 -алкила; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_2 -алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_2H ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 -алкила; каждый R^{34} представляет собой H и n равняется 3.

В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой, выбранной из



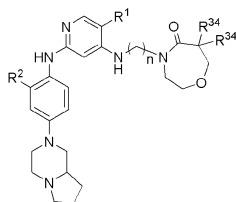
формулы ША.36

формулы ША.37,

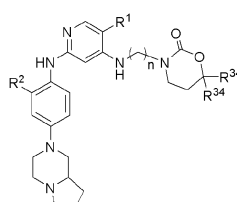
где в каждом варианте R^1 независимо выбран из группы, состоящей из брома, хлора, CF_3 , CF_2H и циклопропила; каждый вариант R^2 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила и галогена; каждый вариант R^6 независимо выбран из C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила; каждый вариант R^9 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_5 -циклоалкила; и n равняется 3.

В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой бром; каждый вариант R^2 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^6 выбран из C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила; каждый вариант R^9 выбран из H и C_1 - C_3 -алкила и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_3 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^6 независимо выбран из C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила; каждый вариант R^9 независимо выбран из H и C_1 - C_3 -алкила и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_2H ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^6 независимо выбран из C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила; каждый вариант R^9 независимо выбран из H и C_1 - C_3 -алкила и n равняется 3.

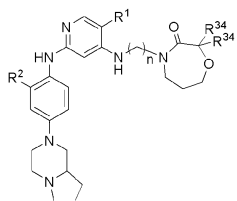
В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из



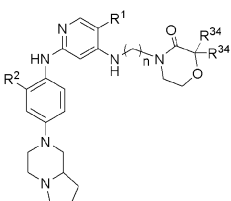
формулы ША.38



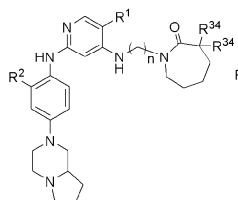
формулы ША.39,



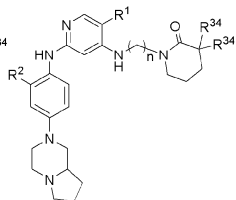
формулы ША.40



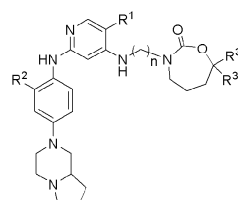
формулы ША.41,



формулы ША.42,



формулы ША.43



формулы ША.44,

где в каждом варианте R^1 независимо выбран из группы, состоящей из брома, хлора, CF_3 , CF_2H и циклопропила; каждый вариант R^2 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила и галогена; каждый вариант R^{34} выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_2 -алкила и C_3 - C_5 -циклоалкила; и n равняется 3.

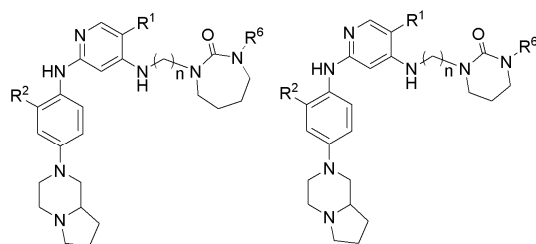
В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой бром; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_2 -алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой бром; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый R^{34} представляет собой H и n равняется 3.

В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_3 ; каждый вари-

ант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_2 -алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_3 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый R^{34} представляет собой H и n равняется 3.

В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_2H ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_2 -алкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_2H ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый R^{34} представляет собой H и n равняется 3.

В некоторых вариантах осуществления соединение представлено формулой, выбранной из группы, состоящей из



формулы 3A.45

и

формулы 3A.46,

где в каждом варианте R^1 независимо выбран из группы, состоящей из брома, хлора, CF_3 , CF_2H и циклопропила; каждый вариант R^2 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила и галогена; каждый вариант R^6 независимо выбран из C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила и n равняется 3.

В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой бром; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^6 выбран из C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_3 ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^6 независимо выбран из C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила; и n равняется 3. В некоторых вариантах осуществления каждый вариант R^1 представляет собой CF_2H ; каждый вариант R^2 независимо выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; каждый вариант R^6 независимо выбран из C_1 - C_3 -алкила и C_3 - C_4 -циклоалкила; и n равняется 3.

В одном варианте осуществления в данном документе описано соединение, выбранное из группы, состоящей из

1-(3-((5-бром-2-((2-циклопропил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((4-(4-этилпиперазин-1-ил)-2-метилфенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((5-хлор-2-((2-циклопропил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((2-циклопропил-4-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((5-хлор-2-((2-метил-4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, (R)-1-(3-этил-4-((4-((3-(2-оксопиперидин-1-ил)пропил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)пирролидин-3-карбонитрила, 1-(3-((2-((4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-2-метилфенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((5-бром-2-((2-изопропил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((2-этил-4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((2-циклопропил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 4-(3-циклопропил-4-((4-((3-(2-оксопиперидин-1-ил)пропил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)-1-метилпиперазин-2-она, 1-(3-((5-бром-2-((4-(4-этилпиперазин-1-ил)-2-изопропилфенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((2-этил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((2-метил-4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((5-хлор-2-((4-(4-этилпиперазин-1-ил)-2-изопропилфенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((2-циклопропил-4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((2-циклопропил-5-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((2-метил-4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((2-метил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((4-(4-(2-фторэтил)пиперазин-1-ил)-2-метилфенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((5-хлор-2-((2-метил-4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она,

1-(3-((2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-циклопропилфенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((5-хлор-2-((2-этил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, (S)-1-(3-этил-4-((4-((3-(2-оксопиперидин-1-ил)пропил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)пирролидин-3-карбонитрила, 1-(3-((5-бром-2-((2-этил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)-2-метилфенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((2-изопропил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((4-(4-циклобутилпиперазин-1-ил)-2-метилфенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((2-этил-4-((1R,5S)-8-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((2-циклопропил-4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((2-метил-4-(пиперидин-4-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((4-(1,4-дiazепан-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((2-этил-4-(4-метил-1,4-diazепан-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((4-(4-этилпиперазин-1-ил)-2-изопропилфенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((4-(4-этил-1,4-diazепан-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((4-метил-6-морфолинопиридин-3-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 3-(3-((2-((2-этил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазинан-2-она, 3-(3-((2-((2-циклопропил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазинан-2-она, 3-(3-((5-хлор-2-((2-этил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазинан-2-она, 3-(3-((5-бром-2-((2-этил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазинан-2-она, 3-(3-((5-циклопропил-2-((2-этил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазинан-2-она, 3-(3-((2-((2-этил-4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазинан-2-она, 3-(3-((2-((2-циклопропил-4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазинан-2-она, 3-(3-((5-бром-2-((2-циклопропил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазинан-2-она, 3-(3-((2-((2-метил-4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазинан-2-она, 3-(3-((2-((2-этил-4-((1R,5S)-8-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазинан-2-она, рац-(R)-3-(3-((2-((2-этил-4-

(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((2-((4-(4-этилпиперазин-1-ил)-2-изопропилфенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((2-((2-метил-4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((5-бром-2-((2-этил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, рац-4-(3-((2-((4-((1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-2-метилфенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((2-((2-этил-4-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((5-хлор-2-((2-этил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((5-бром-2-((2-циклопропил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((5-хлор-2-((2-циклопропил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((5-циклопропил-2-((2-этил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((2-((2-этил-4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((2-((2-циклопропил-4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((2-((2-этил-5-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((5-бром-2-((2-изопропил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((5-хлор-2-((2-изопропил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((5-хлор-2-((2-циклопропил-4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((2-((2-этил-4-((1R,5S)-8-метил-3,8-дiazабицикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, рац-(R)-4-(3-((2-((2-этил-4-(гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 1-(3-((2-((2-циклопропил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 4-(3-((2-((2-этил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((2-((2-циклопропил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 3-(3-((2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазинан-2-она, 1-(3-((2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((4-метил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-3-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((4-метил-6-морфолинопиримидин-3-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 4-(3-((5-хлор-2-((2-циклопропил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-

оксазепан-5-она, 1-(3-((5-циклопропил-2-((4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-5,5-диметилпирролидин-2-она, 1-(3-((2-((2-метил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пирролидин-2-она, 1-(3-((2-((2-метил-4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пирролидин-2-она, 1-(3-((2-((2-этил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пирролидин-2-она, 1-(3-((2-((4-метил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 4-(3-((2-((4-этил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она, 4-(3-((2-((4-этил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, (R)-4-(3-((2-((2-циклопропил-4-(гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((2-((2-этил-4-((1S,4S)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 3-(3-((2-((2-этил-4-((1S,4S)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазинан-2-она, 4-(3-((2-((2-циклопропил-4-((1S,4S)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 3-(3-((2-((2-циклопропил-4-((1S,4S)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазинан-2-она, 4-(3-((2-((2-этил-4-((1R,4R)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((2-((2-циклопропил-4-((1R,4R)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 3-(3-((2-((2-этил-4-((1R,4R)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазинан-2-она, 1-(3-((2-((2-циклопропил-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 4-(3-((2-((2-метоксиметил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 3-(3-((2-((4-этил-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазинан-2-она, 2-((2-этил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-4-((3-(5-оксо-1,4-оксазепан-4-ил)пропил)амино)пиримидин-5-карбонитрила, 3-(3-((2-((2-циклопропил-4-((1R,4R)-5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазинан-2-она, (S)-2-(4-(3-этил-4-((4-((3-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)пропил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)-1-метилпиперазин-2-ил)ацетонитрила, (R)-2-(4-(3-этил-4-((4-((3-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)пропил)амино)-5-

(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)-1-метилпиперазин-2-ил)ацетонитрила, (S)-2-(1-метил-4-(3-метил-4-((4-((3-(5-оксо-1,4-оксазепан-4-ил)пропил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила, (R)-2-(1-метил-4-(3-метил-4-((4-((3-(5-оксо-1,4-оксазепан-4-ил)пропил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)пиперазин-2-ил)ацетонитрила, 4-(3-((5-(дифторметил)-2-((2-этил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 3-(3-((5-(дифторметил)-2-((2-этил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазинан-2-она, 2-((2-этил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-4-((3-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)пропил)амино)пиримидин-5-карбонитрила, 4-(3-((2-((2-этил-4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((2-((2-этил-4-((1R,5S)-3-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((2-((2-этил-4-(9-метил-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((2-((2-этил-4-(3-метил-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, (S)-4-(3-((2-((4-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-2-этилфенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, (R)-4-(3-((2-((4-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-2-этилфенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((2-((2-этил-4-(1-метилпирролидин-3-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((2-((2-этинил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((2-((2-этинил-d)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((2-((2-этил-d5)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((2-((2-(1,1-дифторэтил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-((4-((3-(5-оксо-1,4-оксазепан-4-ил)пропил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензонитрила, 2-метил-2-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-((4-((3-(5-оксо-1,4-оксазепан-4-ил)пропил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)пропаннитрила, 2-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-((4-((3-(5-оксо-1,4-оксазепан-4-ил)пропил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)ацетонитрила, 4-(3-((2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((2-((2-дифторметил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((2-((2-бром-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-

ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазепан-2-она,
4-(3-((2-((2-этил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-
ил)амино)пропил)-6,6-диметил-1,4-оксазепан-5-она, 3-(3-((2-((2-этил-4-(4-
метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-
6,6-диметил-1,3-оксазинан-2-она, 4-(3-((2-((2-этил-4-((1R,5S)-8-метил-3,8-
диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-
ил)амино)пропил)-2,2-диметил-1,4-оксазепан-3-она, 4-(3-((2-((2-этил-4-(4-
метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-
2,2-диметил-1,4-оксазепан-3-она, 4-(3-((5-(дифторметил)-2-((2-этил-4-(4-метилпиперазин-
1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-6,6-диметил-1,4-оксазепан-5-она, 8-(3-
((2-((2-этил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-
ил)амино)пропил)-5-окса-8-азаспиро[2.6]нонан-9-она, 4-(3-((2-((4-(1,4-
диазабицикло[3.2.1]октан-4-ил)-2-этилфенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-
ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((2-((2-этил-4-((1R,5S)-8-метил-3,8-
диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-
ил)амино)пропил)-6,6-диметил-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((5-(дифторметил)-2-((2-этил-4-
((1R,5S)-8-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)амино)пиримидин-4-
ил)амино)пропил)-6,6-диметил-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((2-((4-(1,4-
диазабицикло[3.2.1]октан-4-ил)-2-этилфенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-
ил)амино)пропил)-6,6-диметил-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((2-((4-(1,4-
диазабицикло[3.2.1]октан-4-ил)-2-этилфенил)амино)-5-(дифторметил)пиримидин-4-
ил)амино)пропил)-6,6-диметил-1,4-оксазепан-5-она, 1-(3-((2-((2-этил-4-(4-
метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-
ил)амино)пропил)азетидин-2-она, 1-(3-((2-((2-этил-4-(4-метилпиперазин-1-
ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-3,3-диметилазетидин-
2-она, 1-(3-((2-((4-(1,4-диазабицикло[3.2.1]октан-4-ил)-2-этилфенил)амино)-5-
(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)азетидин-2-она, 1-(3-((2-((2-этил-4-
((1R,5S)-8-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)амино)-5-
(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)азетидин-2-она, 1-(3-((2-((2-этил-4-
((1R,5S)-8-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)амино)-5-
(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-3,3-диметилазетидин-2-она, 1-(3-((2-((4-
(1,4-диазабицикло[3.2.1]октан-4-ил)-2-этилфенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-
ил)амино)пропил)-3,3-диметилазетидин-2-она, 1-(3-((2-((2-этил-4-(гексагидропирроло[1,2-
а]пиазин-2(1H)-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-
ил)амино)пропил)азетидин-2-она, 1-(3-((2-((2-этил-4-(гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-
2(1H)-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-3,3-
диметилазетидин-2-она, 1-(3-((2-((2-этил-4-(5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-
ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)азетидин-2-она, 1-(3-
((2-((2-этил-4-(5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)фенил)амино)-5-
(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-3,3-диметилазетидин-2-она, 1-(3-((2-((2-

этил-4-(5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)фенил)амино)-5-
 (трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пирролидин-2-она, 1-(3-((5-
 (дифторметил)-2-((2-этил-4-(5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-
 ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пирролидин-2-она, 1-(3-((2-((2-этил-4-(5-
 метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-
 ил)амино)пропил)-3,3-диметилпирролидин-2-она, 1-(3-((2-((2-этил-4-((1R,5S)-8-метил-3,8-
 диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-
 ил)амино)пропил)пирролидин-2-она, 1-(3-((5-(дифторметил)-2-((2-этил-4-((1R,5S)-8-
 метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)амино)пиримидин-4-
 ил)амино)пропил)пирролидин-2-она, 1-(3-((2-((2-этил-4-((1R,5S)-8-метил-3,8-
 диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-
 ил)амино)пропил)-3,3-диметилпирролидин-2-она, 1-(3-((2-((4-(1,4-
 диазабицикло[3.2.1]октан-4-ил)-2-этилфенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-
 ил)амино)пропил)пирролидин-2-она, 1-(3-((2-((4-(1,4-диазабицикло[3.2.1]октан-4-ил)-2-
 этилфенил)амино)-5-(дифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пирролидин-2-она, 1-
 (3-((2-((4-(1,4-диазабицикло[3.2.1]октан-4-ил)-2-этилфенил)амино)-5-
 (трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-3,3-диметилпирролидин-2-она, 1-(3-((2-
 ((2-этил-4-(гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)фенил)амино)-5-
 (трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пирролидин-2-она, 1-(3-((5-
 (дифторметил)-2-((2-этил-4-(гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-
 ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пирролидин-2-она, 1-(3-((2-((2-этил-4-
 (гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-
 4-ил)амино)пропил)-3,3-диметилпирролидин-2-она, 1-(3-((5-хлор-2-((2-этил-4-(5-метил-
 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)фенил)амино)пиримидин-4-
 ил)амино)пропил)пирролидин-2-она, 1-(3-((5-хлор-2-((2-этил-4-((1R,5S)-8-метил-3,8-
 диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пирролидин-
 2-она, 1-(3-((2-((4-(1,4-диазабицикло[3.2.1]октан-4-ил)-2-этилфенил)амино)-5-
 хлорпиримидин-4-ил)амино)пропил)пирролидин-2-она, 1-(3-((5-хлор-2-((2-этил-4-
 (гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)фенил)амино)пиримидин-4-
 ил)амино)пропил)пирролидин-2-она, 1-(3-((5-бром-2-((2-этил-4-(5-метил-2,5-
 диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)фенил)амино)пиримидин-4-
 ил)амино)пропил)пирролидин-2-она, 1-(3-((5-бром-2-((2-этил-4-((1R,5S)-8-метил-3,8-
 диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пирролидин-
 2-она, 1-(3-((2-((4-(1,4-диазабицикло[3.2.1]октан-4-ил)-2-этилфенил)амино)-5-
 бромпиримидин-4-ил)амино)пропил)пирролидин-2-она, 1-(3-((5-бром-2-((2-этил-4-
 (гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)фенил)амино)пиримидин-4-
 ил)амино)пропил)пирролидин-2-она, 4-(3-((2-((4-(3-(диэтиламино)пропил)-2-
 этилфенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она,
 4-(3-((2-((2-циклопропил-4-(3-морфолинопропил)фенил)амино)-5-
 (трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она, 3-(3-((2-((2-этил-4-

(2-(пирролидин-1-ил)этил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазинан-2-она, 3-(3-((2-((2-циклопропил-4-((диметиламино)метил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазинан-2-она, 3-(3-((2-((2-циклопропил-4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазинан-2-она, 3-метокси-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-4-((3-(5-оксо-1,4-оксазепан-4-ил)пропил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)бензамид, 4-(3-((2-((4-(диэтиламино)пиперидин-1-ил)-2-этилфенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она, (S)-4-(3-((2-((2-циклопропил-4-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 1-(3-((2-((2-циклопропил-4-(морфолинометил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((2-этил-4-(2-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 4-(3-((2-((2-этил-4-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((2-((4-(4-(диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-2-этилфенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((2-((4-(4-(диметилглицил)пиперазин-1-ил)-2-этилфенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((2-((4-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)-2-этилфенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она, 4-(3-((2-((2-этил-4-(3,3,5,5-тетраметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она, 4-(3-((2-((2-циклопропил-4-(3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((2-((2-этил-4-(3,3,4-триметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она, 4-(3-((2-((2-этил-4-(3,3,4,5,5-пентаметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она, 1-(3-((2-((2-хлор-4-(3,4-диметилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)азепан-2-она, 3-(3-((2-((4-(гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазепан-2-она, 4-(3-((2-((4-(гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она, 4-(3-((2-((4-(октагидро-2H-пиридо[1,2-а]пиазин-2-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она, 3-(3-((2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазепан-2-она, 4-(3-((2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она, 4-(3-((2-((4-(5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 3-(3-((2-((2-бром-4-(4-метилпиперазин-1-

3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-3-она, 4-(3-((2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметокси)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((2-((2-(дифторметокси)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 3-(3-((2-((2-(метоксиметил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,3-оксазинан-2-она, 3-(3-((2-((2-циклопропил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-6,6-диметил-1,3-оксазинан-2-она, 4-(3-((2-((4-(1R,5S)-3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-этилфенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 1-(3-((2-((2-циклопропил-4-(3-((диметиламино)метил)азетидин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 4-(3-((2-((4-(3-((диметиламино)метил)азетидин-1-ил)-2-этилфенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, 4-(3-((2-((4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она, и его фармацевтически приемлемые соли, энантиомеры, стереоизомеры и таутомеры.

Способы лечения

Соединения, описанные в данном документе, могут выполнять функцию ингибиторов аутофагии, применимых в лечении нарушения у пациента, нуждающегося в этом. Нарушением, например, может являться опухоль, например солидная опухоль. Нарушением может также являться рак.

Иллюстративные нарушения также включают гастроинтестинальные стромальные опухоли, рак пищевода, рак желудка, виды меланомы, виды глиомы, виды глиобластомы, рак яичника, рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, виды рака легких, виды рака молочной железы, виды рака почки, виды рака печени, остеосаркомы, множественные миеломы, виды карциномы шейки матки, виды рака, образующие метастазы в костях, папиллярную карциному щитовидной железы, немелкоклеточный рак легкого и виды колоректального рака. Рак, лечение которого осуществляют с помощью способов, описанных в данном документе, может представлять собой метастатический рак.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, являются применимыми для лечения видов рака, обусловленных мутацией RAS. В некоторых вариантах осуществления рак обусловлен мутацией KRAS. В некоторых вариантах осуществления рак характеризуется дополнительными мутациями в белках-супрессорах опухоли, включая мутации в TP53, PTEN, CDN2A/INK4A, p16 или STAG2. В некоторых вариантах осуществления такие дополнительные мутации происходят в одном или более из TP53, PTEN, CDN2A/INK4A, p16 или STAG2. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой протоковую аденокарциному поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак легкого. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой колоректальный рак.

В некоторых вариантах осуществления определение клеточного ингибирования аутофагии соединениями, описанными в данном документе, определено контролем аутофагического потока, например посредством контроля ингибирования опосредованного аутофагией клиренса слитого белка mCherry/GFP-LC3. В некоторых вариантах осуществления определение клеточного ингибирования аутофагии соединениями, описанными в данном документе, определено контролем накопления белков аутофагии, таких как p62 или LC-3. В некоторых вариантах осуществления определение клеточного ингибирования аутофагии соединениями, описанными в данном документе, определено уменьшенным клиренсом меченого люциферазой белка LC3. В некоторых вариантах осуществления определение клеточного ингибирования аутофагии соединениями, описанными в данном документе, определено контролем уменьшения числа клеточных аутофагосом, например путем измерения точек флуоресценции с помощью маркера аутофагосом Cyto-ID.

В некоторых вариантах осуществления клеточное ингибирование киназы ULK соединениями, описанными в данном документе, определено ингибированием фосфорилирования клеточных субстратов ULK, в том числе ATG13, ATG14, Beclin 1 или STING, либо в опухолевых клетках, либо в неопухолевых тканях хозяина. В некоторых вариантах осуществления клеточное ингибирование киназы ULK соединениями, описанными в данном документе, определено в тканях хозяина, в том числе иммунных клетках.

В некоторых вариантах осуществления *in vivo* ингибирование аутофагии соединениями, описанными в данном документе, определено ингибированием фосфорилирования клеточных субстратов ULK, в том числе ATG13, ATG14, Beclin 1 или STING, либо в опухолевых клетках, либо в неопухолевых тканях хозяина. В некоторых вариантах осуществления *in vivo* ингибирование киназы ULK соединениями, описанными в данном документе, определено в тканях, в том числе иммунных клетках. В некоторых вариантах осуществления *in vivo* ингибирование аутофагического потока соединениями, описанными в данном

документе, может использоваться в качестве фармакодинамической модели контроля кинетики и степени такого ингибирования ULK. В некоторых вариантах осуществления *in vivo* ингибирование киназы ULK соединениями, описанными в данном документе, определено для животных, являющихся носителями рака поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления *in vivo* ингибирование киназы ULK соединениями, описанными в данном документе, определено для животных, являющихся носителями рака легкого. В некоторых вариантах осуществления *in vivo* ингибирование киназы ULK определено для животных, являющихся носителями колоректального рака. В некоторых вариантах осуществления *in vivo* ингибирование аутофагии соединениями, описанными в данном документе, определено ингибированием аутофагического потока в опухолевых клетках или в неопухолевых тканях хозяина посредством контроля ингибирования образования аутофагосом или путем накопления белков аутофагии, таких как p62 или LC-III. В некоторых вариантах осуществления *in vivo* ингибирование аутофагии определено в тканях хозяина, в том числе иммунных клетках. В некоторых вариантах осуществления *in vivo* ингибирование аутофагического потока может использоваться в качестве фармакодинамической модели контроля кинетики и степени такого ингибирования ULK.

В некоторых вариантах осуществления ингибирование аутофагии и противоопухолевой активности соединений, описанных в данном документе, оценены в исследованиях с применением ксенотрансплантатов, в которых используют клеточные линии человека с RAS-мутантом у мышей с иммунной недостаточностью, например у мышей SCID или бестимусных мышей. В некоторых вариантах осуществления ингибирование аутофагии и противоопухолевой активности соединениями, описанными в данном документе, оценены в исследованиях с применением ксенотрансплантатов, в которых используют полученные от пациента опухолевые ксенотрансплантаты человека с RAS-мутантом (PDX) у мышей с иммунной недостаточностью, например у мышей SCID или бестимусных мышей. В некоторых вариантах осуществления исследования с применением ксенотрансплантатов включают оценку соединений, описанных в данном документе в моделях рака поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления ингибирование аутофагии и противоопухолевой активности соединениями, описанными в данном документе, оценены с применением изогенных мышинных генетически сконструированных моделей (GEM) видов рака, обусловленных мутантными RAS. В некоторых вариантах осуществления ингибирование аутофагии и противоопухолевой активности соединениями, описанными в данном документе, оценены с использованием мышинной GEM изогенной ортотопической модели рака поджелудочной железы, известной как модель KPC (LSL-Kras^{G12D/+}; LSL-Trp53^{R172H/+}; Pdx-1-Cre) или вариантов модели KPC.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, будут оценены с использованием ксенотрансплантата или моделей рака GEM в комбинации с ингибитором MEK. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, будут оценены с использованием ксенотрансплантата или моделей рака GEM в комбинации с ингибитором RAF. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, будут оценены с использованием ксенотрансплантата или моделей рака GEM в комбинации с ингибитором ERK. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, будут оценены с использованием ксенотрансплантата или моделей рака GEM в комбинации с прямым ингибитором RAS G12C.

В некоторых вариантах осуществления ингибирование аутофагии и противоопухолевой активности соединений, описанных в данном документе, оценены с использованием иммунокомпетентных мышинных моделей рака для оценки иммуномодуляторного компонента в отношении механизмы действия ингибиторов ULK. В некоторых вариантах осуществления иммунокомпетентная мышинная модель представляет собой мышиную GEM изогенную ортотопическую модель рака поджелудочной железы, известную как модель KPC (LSL-Kras^{G12D/+}; LSL-Trp53^{R172H/+}; Pdx-1-Cre) или варианты модели KPC. В некоторых вариантах осуществления иммуномодуляторные свойства соединений, описанных в данном документе, оценены в комбинации с ингибитором MEK. В некоторых вариантах осуществления иммуномодуляторные свойства соединений, описанных в данном документе, оценены в комбинации с ингибитором RAF. В некоторых вариантах осуществления иммуномодуляторные свойства соединений, описанных в данном документе, оценены в комбинации с ингибитором ERK. В некоторых вариантах осуществления иммуномодуляторные свойства соединений, описанных в данном документе, оценены в комбинации с прямым ингибитором RAS G12C.

В некоторых вариантах осуществления иммуномодуляторный компонент ингибирования ULK представляет собой усиленный врожденный иммунный ответ. В некоторых вариантах осуществления иммуномодуляторный компонент ингибирования ULK представляет собой усиленный адаптивный иммунный ответ. В некоторых вариантах осуществления иммуномодуляторный компонент ингибирования ULK представляет собой усиленную активность антиген-презентирующих клеток. В некоторых вариантах осуществления иммуномодуляторный компонент ингибирования ULK представляет собой усиленную противоопухолевую активность миелоидных клеток, в том числе макрофагов. В некоторых вариантах осуществления иммуномодуляторный компонент ингибирования ULK представляет собой усиленную противоопухолевую активность клеток-природных киллеров. В некоторых вариантах осуществления иммуномодуляторный компонент ингибирования ULK представляет собой усиленную активность эффекторных Т-клеток, в том числе цитотоксических Т-клеток.

В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения нарушения, описанного в данном документе, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, пациенту, нуждающемуся в этом, и во время или после курса введения (например, в отдельные моменты времени, такие как одна неделя, две недели или месяц после исходного введения предполагаемого соединения) выявление взаимодействия соединения с киназой ULK, где выявление включает приведение образца, полученного от пациента (включая без ограничения опухоль, кровь, слюну или ткань) в контакт с антителом к фосфо-ATG13 с использованием анализа ELISA с целью выявления ингибирования активности киназы ULK, например, на основе уровня фосфо-ATG13 в образце. В некоторых вариантах осуществления предполагаемый способ включает необязательно приведение образца, полученного от пациента (включая без ограничения опухоль, кровь, слюну или ткань), в контакт до введения соединения с антителом к фосфо-ATG13 с использованием анализа ELISA и сравнение уровня фосфо-ATG13 в образце, полученном до введения, с уровнем фосфо-ATG13 в образце, полученном во время или после курса введения. В некоторых вариантах осуществления фосфо-ATG13 представляет собой p-S318ATG13.

В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения нарушения, описанного в данном документе, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, пациенту, нуждающемуся в этом, и во время или после курса введения (например, в отдельные моменты времени, такие как одна неделя, две недели или месяц после исходного введения предполагаемого соединения) выявление взаимодействия соединения с киназой ULK, где выявление включает приведение образца, полученного от пациента (включая без ограничения опухоль, кровь, слюну или ткань) в контакт с антителом к фосфо-ATG14 с использованием анализа ELISA с целью выявления ингибирования активности киназы ULK, например, на основе уровня фосфо-ATG14 в образце. В некоторых вариантах осуществления предполагаемый способ включает необязательно приведение образца, полученного от пациента (включая без ограничения опухоль, кровь, слюну или ткань), в контакт до введения соединения с антителом к фосфо-ATG14 с использованием анализа ELISA и сравнение уровня фосфо-ATG14 в образце, полученном до введения, с уровнем фосфо-ATG14 в образце, полученном во время или после курса введения. В некоторых вариантах осуществления фосфо-ATG14 представляет собой p-ATG14 Ser29.

В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения нарушения, описанного в данном документе, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, пациенту, нуждающемуся в этом, и во время или после курса введения (например, в отдельные моменты времени, такие как одна неделя, две недели или месяц после исходного введения предполагаемого соединения) выявление взаимодействия соединения с киназой ULK, где выявление включает приведение образца, полученного от пациента (включая без ограничения опухоль, кровь, слюну или ткань) в контакт с антителом к p62 с использованием анализа ELISA с целью выявления ингибирования активности киназы ULK, например, на основе уровня p62 в образце. В некоторых вариантах осуществления предполагаемый способ включает необязательно приведение образца, полученного от пациента (включая без ограничения опухоль, кровь, слюну или ткань), в контакт до введения соединения с антителом к p62 с использованием анализа ELISA и сравнение уровня p62 в образце, полученном до введения, с уровнем p62 в образце, полученном во время или после курса введения.

В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрен способ лечения нарушения, описанного в данном документе, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, пациенту, нуждающемуся в этом, и во время или после курса введения (например, в отдельные моменты времени, такие как одна неделя, две недели или месяц после исходного введения предполагаемого соединения) выявление взаимодействия соединения с киназой ULK, где выявление включает приведение образца, полученного от пациента (включая без ограничения опухоль, кровь, слюну или ткань) в контакт с антителом к pVescln с использованием анализа ELISA с целью выявления ингибирования активности киназы ULK, например, на основе уровня pVescln в образце. В некоторых вариантах осуществления предполагаемый способ включает необязательно приведение образца, полученного от пациента (включая без ограничения опухоль, кровь, слюну или ткань), в контакт до введения соединения с антителом к pVescln с использованием анализа ELISA и сравнение уровня pVescln в образце, полученном до введения, с уровнем pVescln в образце, полученном во время или после курса введения.

Соединения, предусматриваемые в данном документе, могут быть введены пациентам (животным и людям), нуждающимся в таком лечении, в дозах, которые предусматривают оптимальную фармацевтическую эффективность. Следует понимать, что доза, необходимая для использования в любом конкретном варианте применения, будет отличаться от пациента к пациенту, не только выбранным конкретным соединением или конкретной композицией, но также путем введения, природой состояния, подвергающегося лечению, возрастом и состоянием пациента, сопутствующей лекарственной терапией или особой диетой, которой следует пациент, и другими факторами, которые будут известны специалисту в данной области, подходящая доза окончательно будет выбрана на усмотрение лечащего врача. Для лечения кли-

нических состояний и заболеваний, указанных выше, соединение, предусмотренное в данном документе, может быть введено перорально, подкожно, наружно, парентерально, с помощью спрея для ингаляции или ректально с помощью единичных дозированных составов, содержащих традиционные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества и инертные носители. Парентеральное введение может включать подкожные инъекции, внутривенные или внутримышечные инъекции или методики с применением инфузий.

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

Комбинированная терапия

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

Комбинированная терапия также может включать два или более введений одного или более средств, применяемых в комбинации, с применением отличающейся последовательности средств, представляющих собой компоненты. Например, если средство X и средство Y применяют в комбинации, то их можно вводить последовательно в любой комбинации один или более раз, например в порядке X-Y-X, X-X-Y, Y-X-Y, Y-Y-X, X-X-Y-Y и т. д.

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

Иллюстративные ингибиторы MEK включают без ограничения траметиниб, селуметиниб, кобиметиниб, биниметиниб и их фармацевтически приемлемые соли. Иллюстративные ингибиторы ERK включают без ограничения уликсертиниб, SCH772984, LY3214996, равоксертиниб, VX-11e и их фармацевтически приемлемые соли. Иллюстративные ингибиторы RAF включают без ограничения LY3009120, LXN254, RAF709, дабрафениб, вемурафениб и их фармацевтически приемлемые соли. Иллюстративные ингибиторы Ras включают без ограничения AMG-510, MRTX849 и их фармацевтически приемлемые соли.

Соединения, описанные в данном документе, могут быть введены в комбинации с другими терапевтическими средствами, известными для лечения видов рака. Такие другие терапевтические средства

включают лучевую терапию, антитубулиновые средства, ДНК-алкилирующие средства, средства, ингибирующие синтез ДНК, ДНК-интеркалирующие средства, антиэстрогенные средства, антиандрогены, стероиды, средства на основе антител к EGFR, ингибиторы киназы, ингибиторы mTOR, ингибиторы киназы PI3, циклинзависимые ингибиторы киназы, ингибиторы киназы CD4/CD6, ингибиторы топоизомеразы, ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), ингибиторы метилирования ДНК, средства на основе антител к HER2, анти-ангиогенные средства, ингибиторы протеасом, ингибиторы PARP, ингибиторы киназ, регулирующих клеточный цикл, талидомиды, леналидомиды, конъюгаты антитела с лекарственным препаратом (ADC), иммунотерапевтические средства, включая иммуномодулирующие средства, таргетные терапевтические средства, вакцины от рака и терапию с помощью CAR-T-клеток.

В одном варианте осуществления дополнительные терапевтические средства могут представлять собой химиотерапевтические средства, в том числе без ограничения антитубулиновые средства (например, паклитаксел, паклитаксел белок-связанные частицы для инъекционной суспензии, в том числе напаклитаксел, эрибулин, доцетаксел, иксабепилон, винкристин, ауристатины или майтанзиноиды), винорелбин, ДНК-алкилирующие средства (в том числе цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, циклофосфамид, ифосфамид, темозоломид), ДНК-интеркалирующие средства или ингибиторы ДНК-топоизомеразы (в том числе антрациклины, такие как доксорубин, пегилированный липосомальный доксорубин, даунорубин, идарубин, митоксантрон или эпирубин, камптотецины, такие как топотекан, иринотекан или эксатекан), 5-фторурацил, капецитабин, цитарабин, децитабин, 5-азацидин, гемцитабин и метотрексат.

В некоторых вариантах осуществления дополнительные терапевтические средства могут представлять собой ингибиторы, в том числе без ограничения эрлотиниб, gefитиниб, нератиниб, афатиниб, осимертиниб, лапатиниб, кризотиниб, бригатиниб, церитиниб, алектиниб, лорлатиниб, эверолимус, темсиролим, абемациклиб, LEE011, палбоциклиб, кабозантиниб, сунитиниб, пазопаниб, сорафениб, регорафениб, сунитиниб, акситиниб, дазатиниб, иматиниб, нилотиниб, идевализид, ибрутиниб, BLU-667, Loxo 292, ларотректиниб и квизартиниб, антиэстрогенные средства, в том числе без ограничения тамоксифен, фулвестрант, анастрозол, летрозол и эксеместан, антиандрогенные средства, в том числе без ограничения абиратеронацетат, энзалутамид, нилутамид, бикалутамид, флутамид, ципротеронацетат, средства на основе стероидов, в том числе без ограничения преднизон и дексаметазон, ингибиторы PARP, в том числе без ограничения нерапариб, олапариб, талазопариб и рукапариб, ингибиторы топоизомеразы I, в том числе без ограничения иринотекан, камптотецин, эксатекан и топотекан, ингибиторы топоизомеразы II, в том числе без ограничения антрациклины, этопозид, этопозидфосфат и митоксантрон, ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), в том числе без ограничения вориностат, ромидепсин, панобиностат, вальпроевую кислоту и белиностат, ингибиторы метилирования ДНК, в том числе без ограничения DZNep и 5-аза-2'-дезокситидин, ингибиторы протеасом, в том числе без ограничения бортезомиб и карфилзомиб, талидомид, леналидомид, помалидомид, биологические средства, в том числе без ограничения трастузумаб, адотрастузумаб, пертузумаб, цетуксимаб, панитумумаб, ипилимумаб, тремелимумаб, средства на основе антитела к PD-1, в том числе пембролизумаб, ниволумаб, атезолизумаб и цемиплимаб, средства на основе антител к PD-L1, в том числе атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб и BMS-936559, антиангиогенные средства, в том числе бевацизумаб и афлиберцепт и конъюгаты антитела с лекарственным препаратом (ADC), в том числе DM1, DM4, MMAE, MMAF или "нагрузки" камптотецина, брентуксимаб ведотин и трастузумаба эмтансин, лучевую терапию, терапевтические вакцины, в том числе без ограничения сипулейцел-Т.

В некоторых вариантах осуществления дополнительные терапевтические средства могут представлять собой иммуномодуляторные средства, в том числе без ограничения терапевтические средства на основе антитела к PD-1 или PDL-1, в том числе пембролизумаб, ниволумаб, атезолизумаб, дурвалумаб, BMS-936559 или авелумаб, терапевтические средства на основе антитела к TIM3 (антитела к HAVcr2), в том числе без ограничения TSR-022 или MBG453, терапевтические средства на основе антитела к LAG3, в том числе без ограничения релатлимаб, LAG525 или TSR-033, антитело к 4-1BB (антитело к CD37, антитело к TNFRSF9), терапевтические средства на основе агониста CD40, в том числе без ограничения SGN-40, CP-870,893 или RO7009789, терапевтические средства на основе антитела к CD47, в том числе без ограничения Hu5F9-G4, терапевтические средства на основе антитела к CD20, терапевтические средства на основе антитела к CD38, агонисты STING, в том числе без ограничения ADU-S100, MK-1454, ASA404 или амидобензимидазолы, антрациклины, в том числе без ограничения доксорубин или митоксантрон, гипометилирующие средства, в том числе без ограничения азацитидин или децитабин, другие иммуномодуляторные терапевтические средства, в том числе без ограничения ингибиторы эпидермального фактора роста, статины, метформин, блокаторы рецептора ангиотензина, талидомид, леналидомид, помалидомид, преднизон или дексаметазон.

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

В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из, выбрано из группы, состоящей из эверолимуса, трабектедина, абраксана, TLK 286,

AV-299, DN-101, пазопаниба, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, энзастаурина, вандетаниба, ARQ-197, МК-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, пеметрекседа, эрлотиниба, дазатаниба, нилотиниба, декатаниба, панитумумаба, амрубицина, ореговомаба, Лер-ети, нолатрекседа, azd2171, батабулина, атумтунаба, занолимумаба, эдотекрина, тетрадрин, рубитекана, тесмилифена, облимерсена, тицилимумаба, ипилимумаба, госсипола, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, циленгитида, гиматекана, IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR₁ KRX-0402, лукантона, LY 317615, нейрадиба, витеспана, Rta 744, Sdx 102, талампанела, атрасентана, Xg 311, ромидепсина, ADS-100380, сунитиниба, 5-фторурацила, вориностата, этопозида, гемцитабина, доксорубицина, иринотекана, липосомального доксорубицина, 5'-дезоксид-5-фторуридина, винкристина, темозоломида, ZK-304709, селициклиба; PD0325901, AZD-6244, капецитабина, L-глутаминовой кислоты, N-[4-[2-(2-амино-4,7-дигидро-4-оксо-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)этил]бензоила]-, ди-натриевой соли, гептагидрата, камптотецина, PEG-меченного иринотекана, тамоксифена, торемифена цитрата, анастразола, эксеместана, летрозола, DES (диэтилстилбестола), эстрадиола, эстрогена, конъюгированного эстрогена, бевацизумаба, IMC-1C11, CHIR-258); 3-[5-(метилсульфонилпиперадинметил)-индолил]-хинолон, ваталаниб, AG-013736, AVE-0005, ацетатной соли [D-Ser(But) 6, Azgly 10] (пиро-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(But)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH₂ ацетат [C₅₉H₈₄N₁₈Oi₄-(C₂H₄O₂)_x, где x составляет от 1 до 2,4], гозерелина ацетата, лейпролида ацетата, трипторелина памоата, медроксипрогестерона ацетата, гидроксипрогестерона капроата, мегестрола ацетата, ралоксифена, бикалутамида, флутанида, нилутамида, мегестрола ацетата, CP-724714; TAK-165, НКI-272, эрлотиниба, лапатаниба, канертиниба, антитела ABX-EGF, эрбитукса, ЕКВ-569, PKI-166, GW-572016, лонафарниба, BMS-214662, типифарниба; амифостина, NVP-LAQ824, субериоланилидгидроксамовой кислоты, вальпроевой кислоты, трихостатина А, FK-228, SU11248, сорафениба, KRN951, аминоклутетимида, арнсакрина, анагрелида, L-аспарагиназы, вакцины бацилл Кальметта-Герена (BCG), блеомицина, бусерелина, бусульфана, карбоплатина, кармустина, хлорамбуцила, цисплатина, кладрибина, клодроната, ципротерона ацетата, цитарабина, дакарбазина, дактиномицина, даунорубицина, диэтилстилбестрола, эпирубицина, флударабина, флуорокортизона, флуоксиместерона, флутамида, гемцитабина, гливака, гидроксимочевины, идарубицина, ифосфамида, иматиниба, лейпролида, левамизола, ломустина, мехлоретамин, мелфалана, 6-меркаптопурина, месны, метотрексата, митомицина, митотана, митоксантрона, нилутамида, октреотида, оксалиплатина, памидроната, пентостатина, пликамицина, порфимера, прокарбазина, ралтитрекседа, ритуксимаба, стрептозоцина, тенипозид, тестостерона, талидомида, тиогуанина, тиотепы, третиноина, виндезина, 13-цис-ретиноевой кислоты, фенилаланина горчицы, урацила горчицы, эстрамустина, алтретамин, флоксуридина, 5-дезоксидуридина, цитозин-арабинозида, 6-меркаптопурина, дезоксикоформина, кальцитриола, валрубицина, митрамицина, винбластин, винорелбина, топотекана, разоксина, маримастата, COL-3, неовастата, BMS-275291, скваламина, эндостатина, SU5416, SU6668, EMD121974, интерлейкина-12, LM862, ангиостатина, витаксина, дролоксифена, идоксифена, спиронолактона, финастерид, циметидина, трастузумаба, денилейкина дифтитокса, гефитиниба, бортезимиба, иринотекана, топотекана, доксорубицина, доцетаксела, винорелбина, бевацизумаба (моноклональное антитело) и эрбитукса, паклитаксела, не содержащего кремфор, эпитилона В, BMS-247550, BMS-310705, дролоксифена, 4-гидрокситамоксифена, пипендоксифена, ERA-923, арзоксифена, фулвестранта, аколбифена, лазофоксифена, идоксифена, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, РТК787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, рапамицина, 40-О-(2-гидроксиэтил)-рапамицина, темсиролимуса, AP-23573, RAD001, АВТ-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, вортманнина, ZM336372, L-779,450, PEG-филгратима, дарбепозитина, эритропозитина, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, золендроната, преднизона, цетуксимаба, гранулоцитарномакрофагального колониестимулирующего фактора, гистрелина, пегилированного интерферона альфа-2а, интерферона альфа-2а, пегилированного интерферона альфа-2b, интерферона альфа-2b, азацидина, PEG-L-аспарагиназы, леналидомида, гемтузумаба, гидрокортизона, интерлейкина-11, дексразоксана, алетмузумаба, полностью транс-ретиноевой кислоты, кетоконазола, интерлейкина-2, мегестрола, иммунного глобулина, азота горчицы, метилпреднизолона, ибригтумомаба труксетана, андрогенов, децитабина, гексаметилмеламина, бексаротена, тоситумомаба, триоксида мышьяка, кортизона, эдитроната, митотана, циклоспорина, липосомального даунорубицина, аспарагиназы Eгwinia, стронция 89, касопитанта, негупитанта, антагонистов рецептора NK-1, палоносетрона, апрепитанта, дифенилгидрамина, гидроксизина, метоклопрамида, лоразепама, алпрозолама, галоперидола, дроперида, дронабинола, дексаметазона, метилпреднизолона, прохлорперазина, гранисетрона, ондансетрона, доласетрона, трописетрона, ss-пэгфилгратима, эритропозитина, эпоэтина альфа и дарбепозитина альфа, ипилимумаба, вемурафениба и их смесей.

Фармацевтические композиции и наборы

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие соединения, которые раскрыты в данном документе, составленные вместе с фармацевтически приемлемым носителем. В частности, в настоящем изобретении предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие соединения, которые раскрыты в данном документе, составленные вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. Такие составы включают составы, подходящие для перорального, ректального, местного, трансбуккального, парентерального (например, подкожного,

внутримышечного, внутрикожного или внутривенного), ректального, вагинального введения или введения с помощью аэрозоля, хотя наиболее подходящая форма введения в любом отдельном случае будет зависеть от степени и тяжести состояния, подвергающегося лечению, и от природы конкретного применяемого соединения. Например, раскрытые композиции могут быть составлены в виде однократной дозы и/или могут быть составлены для перорального или подкожного введения.

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

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

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

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

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых, водных или органических растворителях или их смеси и порошки. Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и настойки. В дополнение к основной композиции жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, часто применяемые в данной области, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие средства и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутандиол, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное масла, масло зародышей семян, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэти-

ленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана, циклодекстринов и их смесей.

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

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

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

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

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

Композиции и соединения по настоящему описанию могут в качестве альтернативы быть введены посредством аэрозоля. Это достигается посредством получения водного аэрозоля, препаратов на основе липосом или твердых частиц, содержащих соединение. Может применяться суспензия, основой которой не является вода (например, пропеллент на основе фторуглерода). Могут применяться ультразвуковые небулайзеры, поскольку они минимизируют повреждение средства напряжению сдвига, которое может привести к деградации соединений, содержащихся в основных композициях. Обычно водный аэрозоль производится посредством создания состава водного раствора или суспензии основной композиции вместе с традиционными фармацевтически приемлемыми носителями и стабилизаторами. Носители и стабилизаторы различаются согласно требованиям конкретной основной композиции, но как правило включают неионогенные поверхностно-активные вещества (твинны, плуроники или полиэтиленгликоль), нетоксичные белки, такие как альбумин сыворотки крови, сложные эфиры сорбитана, олеиновую кислоту, лецитин, аминокислоты, такие как глицин, буферы, соли, сахара или сахароспирты. Аэрозоли обычно получают из изотонических растворов.

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

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

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

Соответственно, кишечные материалы являются нерастворимыми, например, до достижения значения pH, составляющего приблизительно 5,0, приблизительно 5,2, приблизительно 5,4, приблизительно 5,6, приблизительно 5,8, приблизительно 6,0, приблизительно 6,2, приблизительно 6,4, приблизительно

6,6, приблизительно 6,8, приблизительно 7,0, приблизительно 7,2, приблизительно 7,4, приблизительно 7,6, приблизительно 7,8, приблизительно 8,0, приблизительно 8,2, приблизительно 8,4, приблизительно 8,6, приблизительно 8,8, приблизительно 9,0, приблизительно 9,2, приблизительно 9,4, приблизительно 9,6, приблизительно 9,8 или приблизительно 10,0. Иллюстративные кишечные материалы включают ацетилцеллюлозы фталат (CAP), гидроксипропилметилцеллюлозы фталат (HPMCP), поливинилацетата фталат (PVAP), гидроксипропилметилацетилцеллюлозы сукцинат (HPMCAS), ацетилцеллюлозы тримеллитат, гидроксипропилметилцеллюлозы сукцинат, ацетилцеллюлозы сукцинат, ацетилцеллюлозы гексагидрофталат, целлюлозы пропионатфталат, ацетилцеллюлозы малеат, ацетилцеллюлозы бутират, ацетилцеллюлозы пропионат, сополимер метилметакриловой кислоты и метилметакрилата, сополимер метилакрилата, метилметакрилата и метакриловой кислоты, сополимер метилвинилового эфира и малеинового ангидрида (серии Gantrez ES), сополимер этилметилакрилат-метилметакрилат-хлортриметиламония этилакрилата, естественные смолы, такие как зеин, шеллак и копал, и некоторые коммерчески доступные кишечные системы дисперсии (например, Eudragit L30D55, Eudragit FS30D, Eudragit L100, Eudragit S100, Kollicoat EMM30D, Estacryl 30D, Coateric и Aquateric). Растворимость каждого из вышеперечисленных материалов либо широко известна, либо может быть с легкостью определена *in vitro*. Вышеуказанный список представляет собой список возможных материалов, но специалисту в данной области с помощью данного раскрытия будет очевидно, что оно не является исчерпывающим и что существуют другие энтеральные материалы, которые будут соответствовать целям, описанным в данном документе.

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

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

Примеры

Соединения, описанные в данном документе, могут быть получены множеством путей, исходя из идей, содержащихся в данном документе, и процедур синтеза, известных из уровня техники. В описании способов синтеза, описанных ниже, следует понимать, что все предложенные условия реакций, включая выбор растворителя, атмосферу реакции, температуру реакции, продолжительность эксперимента и процедур обработки, могут быть выбраны в качестве стандартных условий для данной реакции, если не указано иное. Специалисту в области техники органического синтеза известно, что функциональные группы, присутствующие на различных частях молекулы, должны быть совместимыми с предложенными реагентами и реакциями. Заместители, несовместимые с условиями реакции, будут очевидны для специалиста в данной области техники, и поэтому указаны альтернативные способы. Исходные материалы для данных примеров являются либо коммерчески доступными, либо их легко получить посредством стандартных способов из известных материалов.

В настоящем изобретении используются следующие аббревиатуры, и они имеют следующие определения. "ADP" означает аденозиндифосфат, "Boc" означает трет-бутилкарбонат, "CDI" означает карбодиимидазол, "конц." означает концентрированный, "Cs₂CO₃" означает карбонат цезия, "CuI" означает

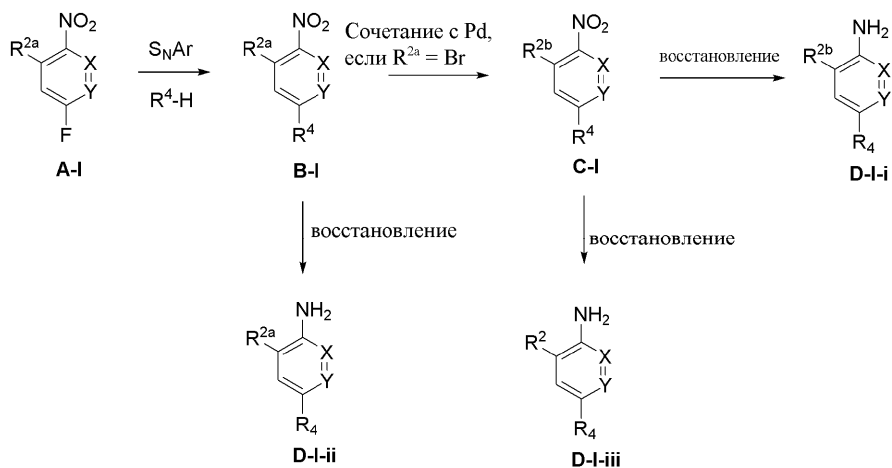
йодид меди (I), "DBU" означает 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундек-7-ен, "DCC" означает N,N'-дициклогексилкарбодиимид, "DCE" означает дихлорэтан, "DCM" означает дихлорметан, "DIEA" означает N,N-диизопропилэтиламин, "DMA" означает N, N-диметилацетамид, "DMAP" означает 4-(диметиламино)пиридин, "DMF" означает N, N-диметилформамид, "dppf" означает 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен, "DMEM" означает модифицированную по Дульбекко среду Игла, "DMSO" означает диметилсульфоксид, "DPPA" означает дифенилфосфорилиазид, "EDC" означает 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид, "ESI" означает ионизацию электрораспылением, "Et₂O" означает диэтилэфир, "EtOAc" означает этилацетат, "EtOH" означает этанол, "GST" означает глутатион-S-трансферазу, "ч." означает час или часы, "HBTU" означает гексафторфосфат (2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуруния, "H₂" означает газ водород, "HCl" означает хлористоводородную кислоту, "Hex" означает гексан, "H₂O" означает воду, "HOt" означает гидроксibenзотриазол, "IC₅₀" означает половину максимальной подавляющей концентрации, "K₂CO₃" означает карбонат калия, "K₃PO₄" означает фосфат калия, "LiMHDS" означает бис(триметилсилил)амид лития, "MeCN" означает ацетонитрил, "MeOH" означает метанол, "Me₄tBuXPhos" означает ди-трет-бутил(2',4',6'-триизопропил-3,4,5,6-тетраметил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин, "MgSO₄" означает сульфат магния, "МГц" означает мегагерц, "мин" означает минуту или минуты, "MS" означает масс-спектрометрию, "MTBE" означает метил-трет-бутиловый эфир, "NADH" означает никотинамидадениндинуклеотид, "NaN" означает гидрид натрия, "NaHCO₃" означает бикарбонат натрия, "Na₂SO₄" означает сульфат натрия, "NH₄Cl" означает хлорид аммония, "NaSMe" означает тиометоксид натрия, "NBS" означает N-бромсукцинимид, "ЯМР" означает ядерный магнитный резонанс, "PBS" означает фосфатно-солевой буферный раствор, "Pd/C" означает палладий на угле, "Pd₂(dba)₃" означает трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0), "Pd(OAc)₂" означает ацетат палладия(II), "Pd(PPh₃)₄" означает тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), "преп. HPLC" означает препаративную высокоэффективную жидкостную хроматографию, "PyBOP" означает гексафторфосфат бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфония, "к. т." означает комнатную температуру, которая также известна как "температура окружающей среды", которая, как будет понятно, включает диапазон нормальных температур в лаборатории, находящийся в пределах 15-25°C, "насыщ." означает насыщенный, "T₃P" означает ангидрид n-пропанфосфоновой кислоты, "TEA" означает триэтиламин, "TFA" означает трифторуксусную кислоту, "THF" означает тетрагидрофуран, "TMS" означает триметилсилил, "Tris" означает трис(гидроксиметил)аминометан, "Xantphos" означает 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен, "X-Phos" означает 2-дихлоргексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил и "ZnCl₂" означает хлорид цинка.

Общая химия

Иллюстративные соединения, описанные в данном документе, являются доступными посредством общих синтетических способов, проиллюстрированных на схемах ниже, посредством путей получения промежуточных соединений и в сопутствующих примерах.

Схемы синтеза

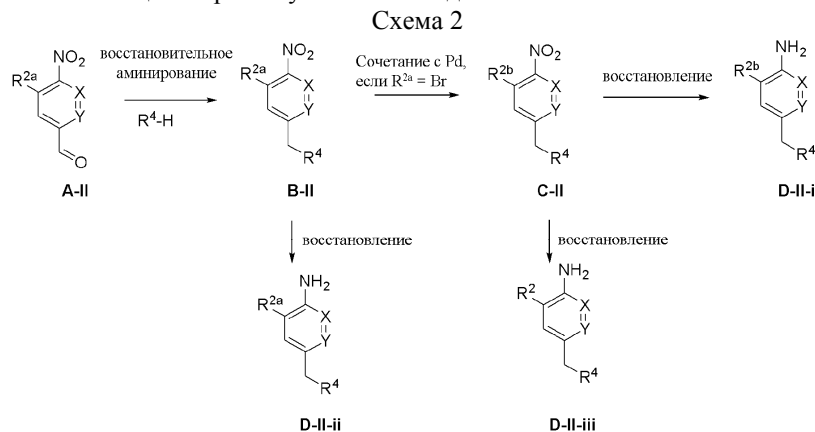
Схема 1



На схеме 1 проиллюстрировано иллюстративное получение аминов D-I-i, D-I-ii и D-I-iii. Обработка A-I амином R⁴-H, который может быть алифатическим или гетероциклическим, в присутствии основания (например Cs₂CO₃ или K₂CO₃) приводит к получению соединения B-I. Дополнительная обработка B-I, где R^{2a} представляет собой Br, коммерчески доступными сложными эфирами бороновой кислоты/бороновыми кислотами/трифторборатами в присутствии палладиевого катализатора (сочетание по Сузуки) или реакция сочетания Соногашеры приводят к получению соединения C-I. Промежуточное соединение C-I может быть селективно превращено в амин D-I-i, где R^{2b} представляет собой алкил, алкинил или циклоалкил, в условиях мягкого восстановления, например с применением металла цинка или железа с хлоридом аммония. Промежуточное соединение C-I может быть полностью восстановлено

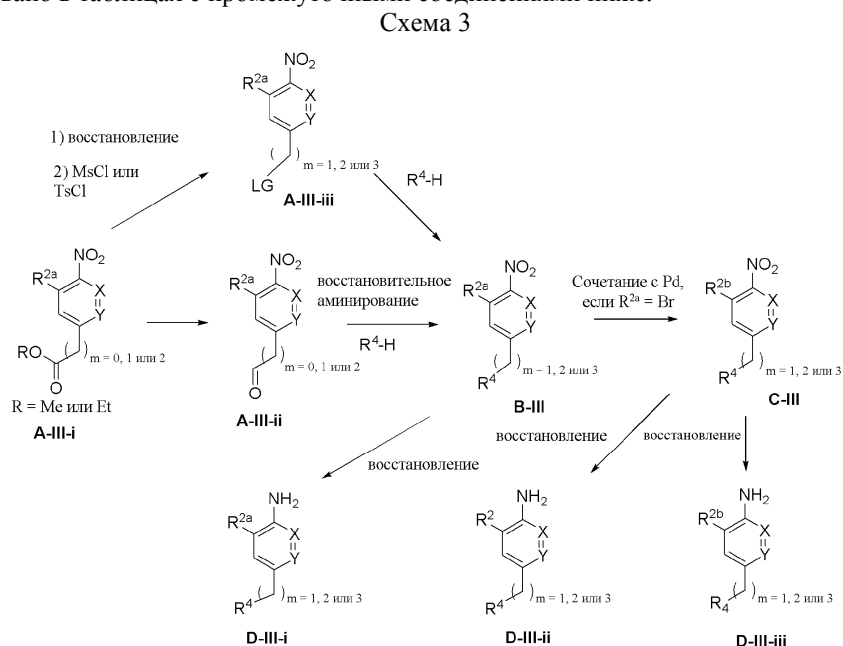
до D-I-iii посредством катализируемой палладием гидрогенизации. Промежуточное соединение B-I, где R^{2a} представляет собой Cl, Br, алкил, CN или алкокси, может быть восстановлено до D-I-ii в условиях мягкого восстановления, например с применением металла цинка или железа с хлоридом аммония.

На схеме 1 примеры X включают N и CH, примеры Y включают N, CH и C-F, где X и Y одновременно не представляют собой N, примеры R² включают алкил и циклоалкил, и примеры R⁴ включают N-связанный алкил и N-связанный гетероцикл с подходящими необязательными заместителями, как проиллюстрировано в таблицах с промежуточными соединениями ниже.



На схеме 2 проиллюстрировано иллюстративное получение аминов D-II-i, D-II-ii и D-II-iii. Реакция A-II (коммерчески доступные исходные материалы) и амина R⁴-H в условиях восстановительного аминирования (например с применением цианоборгидрида натрия или триацетоксидборгидрида натрия в присутствии каталитического количества уксусной кислоты в полярных растворителях, таких как MeOH) приводит к получению соединения B-II. Дополнительная обработка B-II, где R^{2a} представляет собой Br, коммерчески доступными сложными эфирами бороновой кислоты/бороновыми кислотами/трифторборатами в присутствии палладиевого катализатора (сочетание по Сузуки) или реакция сочетания Соногаширы приводят к получению соединения C-II. Промежуточное соединение C-II может быть селективно превращено в амин D-II-i, где R^{2b} представляет собой алкенил, алкинил, циклоалкил, в условиях мягкого восстановления, например с применением металла цинка или железа с хлоридом аммония. Промежуточное соединение C-II может быть полностью восстановлено до D-II-iii посредством катализируемой палладием гидрогенизации. Промежуточное соединение B-II, где R^{2a} представляет собой Cl, Br, алкил, CN или алкокси, может быть восстановлено до D-II-ii в условиях мягкого восстановления, например с применением металла цинка или железа с хлоридом аммония.

На схеме 2 примеры X включают N и CH, примеры Y включают N, CH и C-F, где X и Y одновременно не представляют собой N, примеры R² включают алкил и циклоалкил и примеры R⁴ включают N-связанный алкил и N-связанный гетероцикл с подходящими необязательными заместителями, как проиллюстрировано в таблицах с промежуточными соединениями ниже.

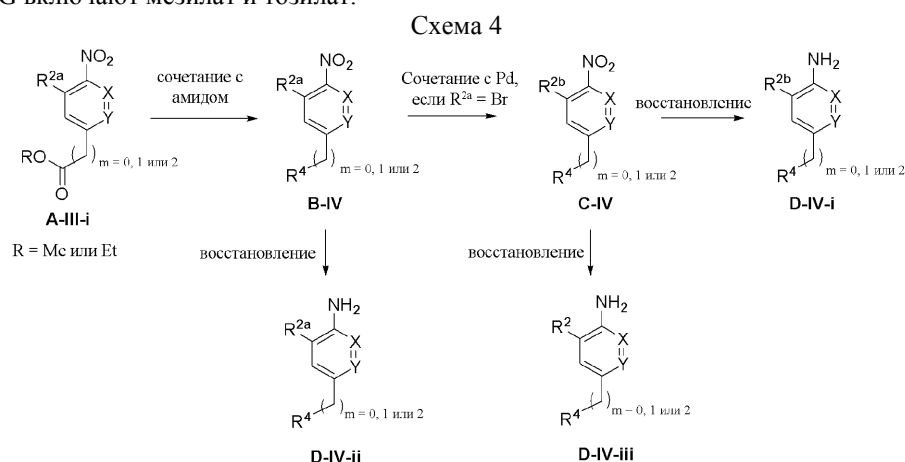


На схеме 3 проиллюстрировано иллюстративное получение аминов D-III-i, D-III-ii и D-III-iii. Вос-

становление А-III-і с помощью восстанавливающих реагентов, таких как DIBAL, приводит к получению альдегида А-III-ii. Другой способ получения А-III-ii представляет собой восстановление А-III-і до соответствующего спирта с последующими условиями мягкого окисления, например с применением MnO_2 . Реакция А-III-ii и амина R^4-N в условиях восстановительного аминирования (например с применением цианоборгидрида натрия или триацетоксиборгидрида натрия в присутствии каталитического количества уксусной кислоты в полярных растворителях, таких как MeOH) приводит к получению соединения В-III. Другой способ получения В-III представляет собой восстановление А-III-I до спирта с последующим превращением спирта в сульфонаты А-III-iii. Реакция А-III-iii с амином R^4-N в присутствии основания, такого как триэтиламин, основание Хунига или карбонат цезия, приводит к получению В-III. Дополнительная обработка В-III, где R^{2a} представляет собой Br, коммерчески доступными сложными эфирами бороновой кислоты/бороновыми кислотами/трифторборатами в присутствии палладиевого катализатора (сочетание по Сузуки) или реакция сочетания Соногаширы приводят к получению соединения С-III. Промежуточное соединение С-III может быть селективно превращено в амин D-III-iii, где R^{2b} представляет собой алкенил, алкинил или циклоалкил, в условиях мягкого восстановления, например с применением металла цинка или железа с хлоридом аммония.

Промежуточное соединение С-III может быть полностью восстановлено до D-III-ii посредством катализируемой палладием гидрогенизации. Промежуточное соединение В-III, где R^{2a} представляет собой Cl, Br, алкил, CN или алкокси, может быть восстановлено до D-III-і в условиях мягкого восстановления, например с применением металла цинка или железа с хлоридом аммония.

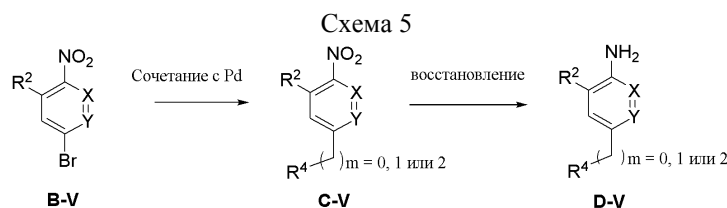
На схеме 3 примеры X включают N и CH, примеры Y включают N, CH и C-F, где X и Y одновременно не представляют собой N, примеры R включают метил и этил, примеры R^2 включают алкил и циклоалкил, примеры R^4 включают N-связанный алкил и N-связанный гетероциклический с подходящими необязательными заместителями, как проиллюстрировано в таблицах с промежуточными соединениями ниже, и примеры LG включают мезилат и тозилат.



На схеме 4 проиллюстрировано иллюстративное получение амина D-IV. Реакция А-III-і и различных аминов с применением реагентов для сочетания с амидами (например, CDI, DCC, EDC, HOBT, HBTU, РуВОР или T_3P) в присутствии каталитического количества DMAP, при необходимости, приводит к получению амида В-IV.

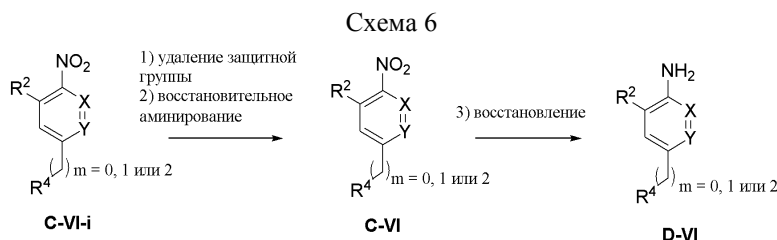
Дополнительная обработка В-IV, где R^{2a} представляет собой Br, коммерчески доступными сложными эфирами бороновой кислоты/бороновыми кислотами/трифторборатами в присутствии палладиевого катализатора (сочетание по Сузуки) или реакция сочетания Соногаширы приводят к получению соединения С-IV. Промежуточное соединение С-IV может быть селективно превращено в амин D-IV-і, где R^{2b} представляет собой алкенил, алкинил или циклоалкил, в условиях мягкого восстановления, например с применением металла цинка или железа с хлоридом аммония. Промежуточное соединение С-IV может быть полностью восстановлено до D-IV-iii посредством катализируемой палладием гидрогенизации. Промежуточное соединение В-IV, где R^{2a} представляет собой Cl, Br, алкил, CN или алкокси, может быть восстановлено до D-IV-ii в условиях мягкого восстановления, например с применением металла цинка или железа с хлоридом аммония.

На схеме 4 примеры X включают N и CH, примеры Y включают N, CH и C-F, где X и Y одновременно не представляют собой N, примеры R включают метил и этил, примеры R^2 включают алкил и циклоалкил, и примеры R^4 включают -C(O)алкил и -C(O)гетероциклический, где алкильные и гетероциклические фрагменты являются N-связанными с подходящими необязательными заместителями, как проиллюстрировано в таблицах с промежуточными соединениями ниже.



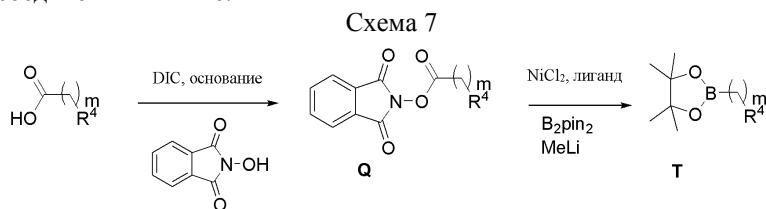
На схеме 5 проиллюстрировано иллюстративное получение амина D-V. B-V реагирует со сложными эфирами бороновой кислоты/бороновыми кислотами/трифторборатами в присутствии палладиевого катализатора (сочетание по Сузуки) с получением соединения C-V. Множество сложных эфиров бороновой кислоты/бороновых кислот/трифторборатов коммерчески доступны, и те, которые не доступны, могут быть быстро получены из соответствующих карбоновых кислот (см. схему 7). Промежуточное соединение C-V может быть превращено в амин D-V в стандартных условиях восстановления, например посредством катализируемой палладием гидрогенизации или в условиях мягкого восстановления, включая применение металла цинка и хлорида аммония.

На схеме 5 примеры X включают N и CH, примеры Y включают N, CH и C-F, примеры R² включают алкил и циклоалкил, и примеры R⁴ включают C-связанный гетероцикл и гетероарил с подходящими необязательными заместителями, как проиллюстрировано в таблицах с промежуточными соединениями ниже.



На схеме 6 проиллюстрировано иллюстративное получение D-VI из C-VI-i, где в C-VI-i R⁴ содержит защитную группу азота, например Вос-группу. С C-VI-i может быть удалена защитная группа в кислотных условиях с получением соли амина. Дополнительная обработка соли цианоборгидридом натрия или триацетоксидборгидридом натрия и альдегидом или кетоном в присутствии каталитического количества уксусной кислоты в полярных растворителях, таких как MeOH (условия восстановительного аминирования), приводит к получению C-VI. Промежуточное соединение C-VI может быть превращено в амин D-VI в стандартных условиях восстановления, например посредством катализируемой палладием гидрогенизации или в условиях мягкого восстановления, включая применение металла цинка и хлорида аммония.

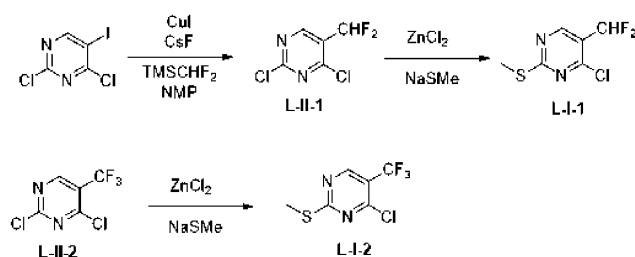
На схеме 6 примеры X включают N и CH, примеры Y включают N, CH и C-F, где X и Y одновременно не представляют собой N, примеры R² включают алкил и циклоалкил, и примеры R⁴ включают гетероцикл с подходящими необязательными заместителями, как проиллюстрировано в таблицах с промежуточными соединениями ниже.



На схеме 7 проиллюстрировано иллюстративное получение бороновой кислоты/сложного эфира бороновой кислоты T, которые не являются коммерчески доступными. Данные соединения могут быть легко получены из замещенной карбоновой кислоты. Карбоновая кислота, представляющая собой исходный материал, может быть активирована с помощью 2-гидроксииндолин-1,3-диона в присутствии реагента для сочетания (например DCI или Et₃N/HATU) с получением Q. Промежуточное соединение Q может быть превращено в сложный эфир бороновой кислоты T посредством никель-катализируемого декарбоксилирования-борилирования с комплексом [B₂pin₂Me]Li, который предварительно смешивается с метиллитием и B₂pin₂ (Science, 356, 1045 (2017), JACS, 138, 2174 (2016)).

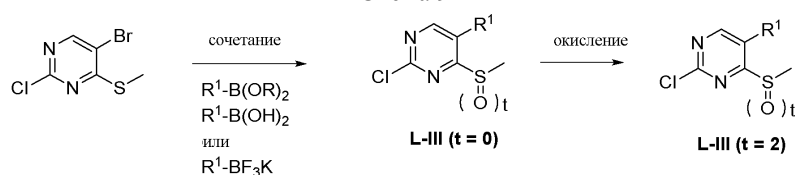
На схеме 7 примеры m включают 0, 1 и 2 и примеры R⁴ включают алкил, циклоалкил и гетероцикл с подходящими необязательными заместителями, как проиллюстрировано в таблицах с промежуточными соединениями ниже.

Схема 8



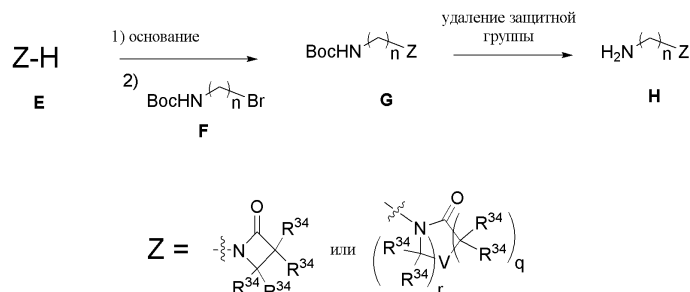
На схеме 8 проиллюстрировано иллюстративное получение L-I-1 и L-I-2. Коммерчески доступный 2,4-дихлор-5-йодпиримидин реагирует с TMSCF_2H в растворителе, таком как NMP или DMF, в присутствии CuI и CsF с получением диформетилпиримидина L-II-1 (US 20150284341). Диформетилпиримидин L-II-1 может быть превращен в тиометилэфирпиримидин L-I-1 посредством обработки тиометоксидом натрия и хлоридом цинка в диэтиловом эфире при температурах ниже 10°C (WO 2012110773). Подобно L-I-1 трифторметилпиримидин L-I-2 может быть получен из коммерчески доступного 2,4-дихлор-5-(трифторметил)пиримидина L-II-2.

Схема 9



На схеме 9 проиллюстрировано иллюстративное получение сульфонилпиримидина L-III ($t=2$), где R^1 может представлять собой циклоалкил. Обработка коммерчески доступного 5-бром-2-хлор-4-(метилтио)пиримидина коммерчески доступными сложными эфирами бороновой кислоты/бороновыми кислотами/трифторборатами (см. схему 7) в присутствии палладиевого катализатора (сочетание по Сузуки) приводит к получению тиопиримидина L-III ($t=0$). Промежуточное соединение тиопиримидина L-III ($t=0$) может быть превращено в сульфонилпиримидин L-III ($t=2$) посредством стандартных способов окисления, например с помощью *m*-CPBA.

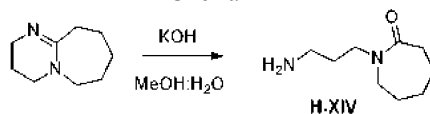
Схема 10



На схеме 10 проиллюстрировано иллюстративное получение промежуточного соединения H (I-XIII) с применением широко известного способа. Обработка коммерчески доступного лактама/циклического карбамата/оксолактама/циклической мочевины/дiazепанона E (Boc)-защищенным бромсодержащим промежуточным соединением F в присутствии основания, например гидроксида натрия или трет-бутоксид калия, обеспечивает получение G. Защитная Boc-группа G может быть удалена при воздействии кислоты, например HCl или TFA.

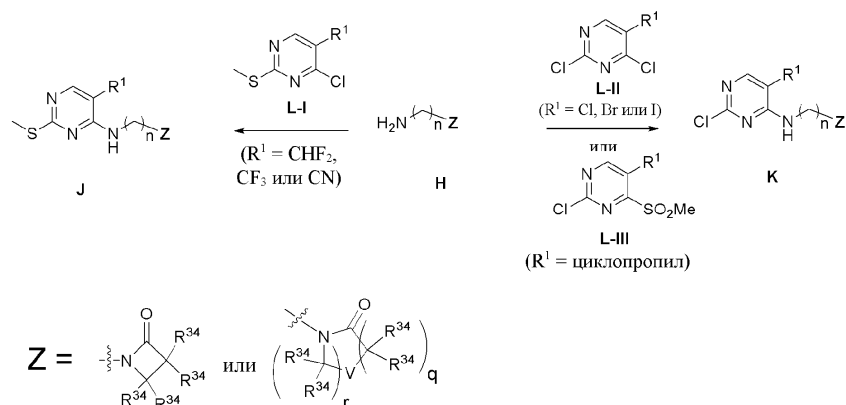
На схеме 10 q может равняться 0, 1, 2 или 3, r может равняться 2, 3 или 4, V может представлять собой $\text{C}(\text{R}^{34})_2$, O или NR^6 , где R^6 представляет собой алкил, p может равняться 2, 3 или 4, каждый R^{34} независимо может представлять собой H, C_1 - C_6 -алкил или два R^{34} могут быть взяты вместе с образованием циклоалкила.

Схема 11



В другом варианте осуществления для получения H H-XIV может быть получен из DBU посредством одностадийного способа, как проиллюстрировано на схеме 11. DBU может быть гидролизован с помощью гидроксида калия в растворе метанола и воды при температуре окружающей среды с получением H-XIV.

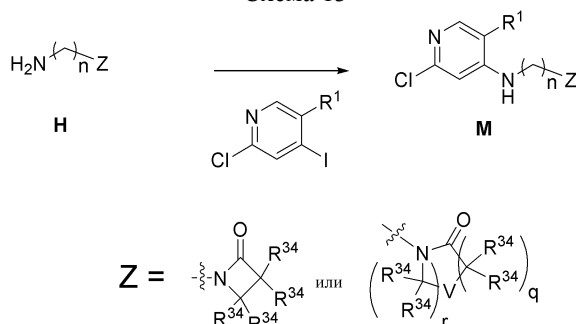
Схема 12



На схеме 12 проиллюстрировано иллюстративное получение ключевых промежуточных соединений J и K. Ключевое промежуточное соединение J может быть получено из H (либо свободное основание, либо соль присоединения кислоты) посредством осуществления реакции с тиопириридином L-I в присутствии органического основания (например триэтиламина или DIEA) и необязательного нагревания. Подобным образом ключевое промежуточное соединение K может быть получено из H с либо L-II, либо L-III.

На схеме 12 q может равняться 0, 1, 2 или 3, r может равняться 2, 3 или 4, V может представлять собой $\text{C}(\text{R}^{34})_2$, O или NR^6 , где R^6 представляет собой алкил, n может равняться 2, 3 или 4, каждый R^{34} независимо может представлять собой H, C_1 - C_6 -алкил, или два R^{34} могут быть взяты вместе с образованием циклоалкильной группы.

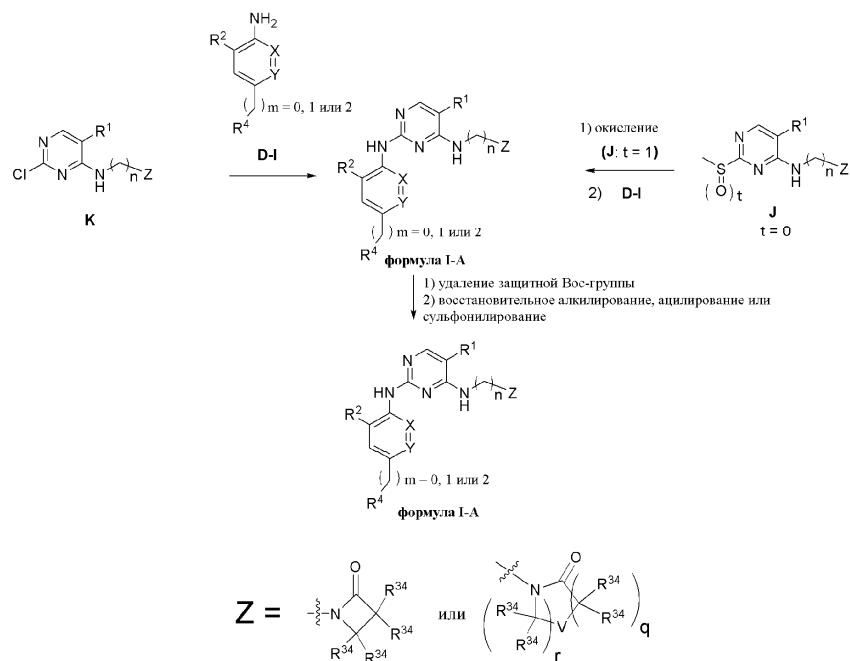
Схема 13



На схеме 13 проиллюстрировано иллюстративное получение ключевого промежуточного соединения M. Обработка H коммерчески доступным йодпиридином в условиях сочетания по Бухвальду-Хартвигу (CS_2CO_3 , Xantphos и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$), как правило, проводимая в апротонном растворителе (например, DME, DMF, DMSO или NMP) при температурах, находящихся в диапазоне от темп, окружающей среды до 140°C , обеспечивает получение ключевого промежуточного соединения M.

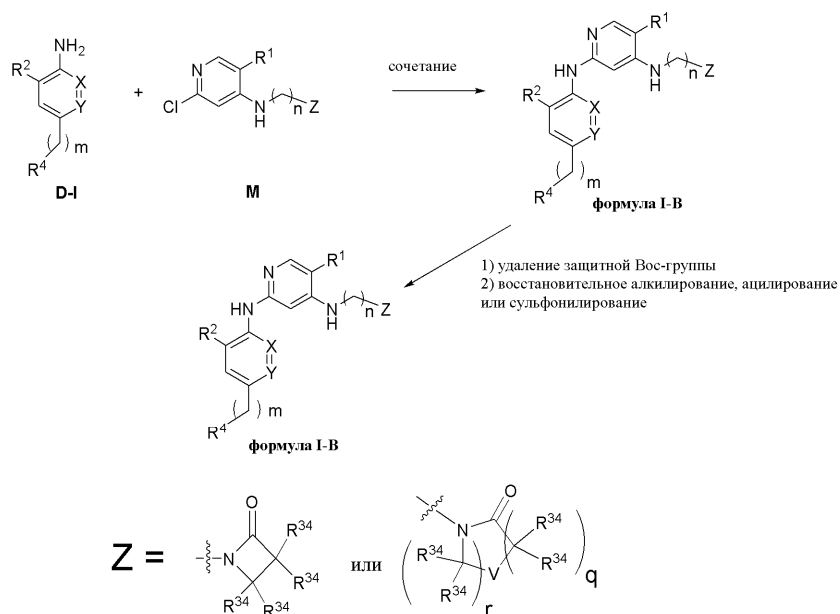
На схеме 13 R^1 может представлять собой Br, Cl, алкил, необязательно замещенный одним или более атомами фтора, или циклоалкил, q может равняться 0, 1, 2 или 3, r может равняться 2, 3 или 4, V может представлять собой $\text{C}(\text{R}^{34})_2$, O или NR^6 , где R^6 представляет собой алкил, n может равняться 2, 3 или 4, каждый R^{34} независимо может представлять собой H, C_1 - C_6 -алкил или два R^{34} могут быть взяты вместе с образованием циклоалкила.

Схема 14



На схеме 14 проиллюстрировано иллюстративное получение соединений формулы I из замещенных анилинов или аминопиридинов (D-I). Получение соединения формулы I-A может быть осуществлено из ключевых промежуточных соединений K и J. Сначала реакция нуклеофильного замещения K с амином D-I может быть, как правило, выполнена в апротонном растворителе при температурах, находящихся в диапазоне от темп. окружающей среды до 150°C, в некоторых вариантах осуществления с микроволновым нагреванием, необязательно в присутствии кислоты, например 4 н. HCl в 1,4-диоксане, с получением соединения формулы I-A. Соединения D-I, которые не являются коммерчески доступными, могут быть легко получены из замещенных нитробензолов или нитропиридинов (см. схемы 1-6). Альтернативный общий синтез формулы I-A осуществляется посредством двухстадийного способа сначала посредством превращения J (t=0) в сульфоксид (J (t=1, основной продукт) посредством окисления с применением различных окислителей, например m-CPBA. Сульфоксид реагирует с амином D-I посредством реакции нуклеофильного замещения, как правило, выполняемой в апротонном растворителе при температурах, находящихся в диапазоне от темп. окружающей среды до 150°C, в некоторых вариантах осуществления с микроволновым нагреванием, необязательно в присутствии кислоты, например 4 н. HCl в 1,4-диоксане или n-TSA. С соединения формулы I-A, которое содержит защитную группу азота, такую как Boc-группа, может быть удалена защитная группа в кислотных условиях с получением соединения формулы I-A, содержащего свободный NH на R⁴ (свободный амин или соль присоединения кислоты). Дополнительная обработка соединения формулы I-A (свободное основание или соль присоединения кислоты) цианоборгидридом натрия или триацетоксидборгидридом натрия и альдегидом или кетоном в присутствии каталитического количества уксусной кислоты в полярных растворителях, таких как MeOH (условия восстановительного аминирования), приводит к получению R⁴ N-замещенного соединения формулы I-A. Для ацилирования и сульфонилирования свободный амин (или соль) может быть обработан коммерчески доступным ацилхлоридом или сульфонилахлоридом с получением N-замещенного соединения формулы I-A.

Схема 15



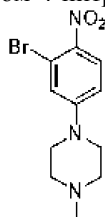
На схеме 15 проиллюстрированы иллюстративные пути получения соединений формулы I-B. Получение соединения формулы I-B может быть выполнено посредством реакции сочетания Бухвальда-Хартвига с D-I и M. Амины D-I, которые не являются коммерчески доступными, могут быть быстро получены из замещенного нитробензола или нитропиридина (см. схемы 1-6). С соединения формулы I-B, которое содержит защитную группу азота, такую как Boc-группа, может быть удалена защитная группа в кислотных условиях с получением соединения формулы I-B, содержащего свободный NH на R⁴ (свободный амин или соль присоединения кислоты). Дополнительная обработка соединения формулы I-B (свободное основание или соль присоединения кислоты) цианоборгидридом натрия или триацетоксиборгидридом натрия и альдегидом или кетоном в присутствии каталитического количества уксусной кислоты в полярных растворителях, таких как MeOH (условия восстановительного аминирования), приводит к получению R⁴ N-замещенного соединения формулы I-B. Таким же образом, как на схеме 14, свободный амин (или соль присоединения кислоты) может быть обработан коммерчески доступным ацилхлоридом или сульфонилхлоридом с получением N-замещенного соединения формулы I-B.

Получение промежуточных соединений

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

Общий способ А. Ароматическое нуклеофильное замещение

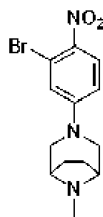
Промежуточное соединение В-I-8: 1-(3-бром-4-нитрофенил)-4-метилпиперазин



Смесь 2-бром-4-фтор-1-нитробензола (50 г, 227 ммоль) и 1-метилпиперазина (24 г, 250 ммоль) в DMF (400 мл) обрабатывали с помощью K₂CO₃ (63 г, 455 ммоль) при к. т. и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (500 мл) и осажденное твердое вещество фильтровали. Твердое вещество дополнительно растирали с Et₂O и н-пентаном с получением 1-(3-бром-4-нитрофенил)-4-метилпиперазина (58 г, выход 85%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,98 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7,24 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,01 (dd, J=2,2 и 9,4 Гц, 1H), 3,42 (m, 4H), 2,40 (m, 4H), 2,19 (s, 3H); LC-MS (ESI) масса/заряд: 299,0 (M+H⁺).

Общий способ В. Удаление защитной группы и восстановительное аминирование

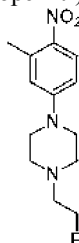
Промежуточное соединение В-I-24: 3-(3-бром-4-нитрофенил)-8-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан



Раствор трет-бутил-3-(3-бром-4-нитрофенил)-3,8-диазобифидро[3.2.1]октан-8-карбоксилата (В-I-14, 2,57 г, 6,2 ммоль) в MeOH (30 мл) обрабатывали с помощью 4 н. HCl в 1,4-диоксанах (16 мл, 62 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния под вакуумом с получением гидрохлорида 3-(3-бром-4-нитрофенил)-3,8-диазобифидро[3.2.1]октана (2,17 г, выход 100%) в виде белого твердого вещества. Материал переносили далее без дополнительной очистки. Суспензию гидрохлорида 3-(3-бром-4-нитрофенил)-3,8-диазобифидро[3.2.1]октана (1,92 г, 5,5 ммоль) в DCE (25 мл) обрабатывали с помощью DIEA (2,9 мл, 17 ммоль) и формальдегида (1,2 мл, 17 ммоль). Желтая суспензия становилась прозрачным оранжевым раствором. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при к. т. и затем добавляли уксусную кислоту (0,63 мл, 11 ммоль). Оранжевый раствор становился желтой суспензией, которую перемешивали в течение 20 мин. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (2,33 г, 11 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водным раствором NaHCO₃ (50 мл) и раствор экстрагировали с помощью DCM (3×50 мл). Объединенные органические вещества высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением коричневого твердого вещества. Коричневое твердое вещество очищали с применением колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 15% MeOH/DCM) с получением 3-(3-бром-4-нитрофенил)-8-метил-3,8-диазобифидро[3.2.1]октана (1,71 г, выход 95%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,98 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7,10 (d, J=2,7 Гц, 1H), 6,89 (dd, J=9,5 и 2,7 Гц, 1H), 3,54 (d, J=11,6 Гц, 2H), 3,22 (brs, 2H), 2,99-3,04 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,92-1,95 (m, 2H), 1,52-1,56 (m, 2H); LC-MS (ESI) масса/заряд: 326,0 (M+H⁺).

Общий способ С. Алкилирование.

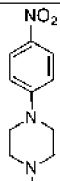
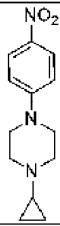
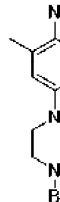
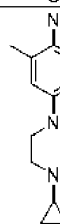
Промежуточное соединение В-I-23: 1-(2-фторэтил)-4-(3-метил-4-нитрофенил)пиперазин

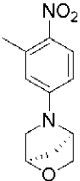
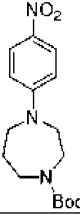
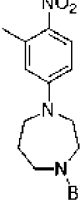
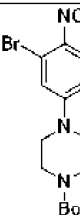
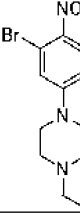
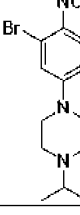


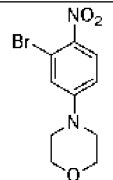
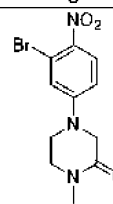
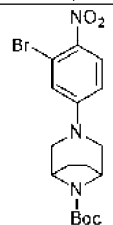
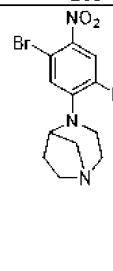
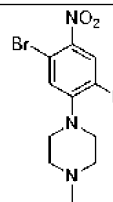
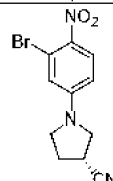
Смесь гидрохлорида 1-(3-метил-4-нитрофенил)пиперазина (продукт В-I-3 без защитной Вос-группы, 1,5 г, 0,58 ммоль) и K₂CO₃ (4,0 г, 2,9 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) обрабатывали 1-фтор-2-йодэтаном (2,0 мл, 2,6 ммоль) [примечание: материал описан как склонный к неустойчивости - некоторые твердые вещества присутствуют в оранжевой жидкости], плотно закрывали и нагревали до 100°C в течение 24 ч. Смесь охлаждали до к. т. и твердые вещества (K₂CO₃) удаляли посредством фильтрации, промывали с помощью DCM и фильтрат концентрировали до сухого состояния с получением 1-(2-фторэтил)-4-(3-метил-4-нитрофенил)пиперазина (1,52 г, выход 98%) в виде желтого масла, которое затвердевало при отстаивании до янтарного твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,97 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,87-6,89 (m, 2H), 4,61 (t, J=4,9 Гц, 1H), 4,52 (t, J=4,9 Гц, 1H), 3,41 (m, 4H), 2,69 (t, J=4,9 Гц, 1H), 2,63 (t, J=4,9 Гц, 1H), 2,54-2,56 (m, 7H); LC-MS (ESI) масса/заряд: 268,2 (M+H⁺).

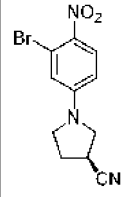
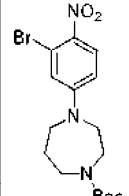
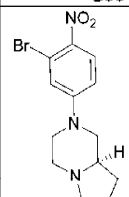
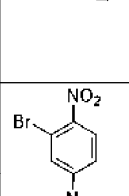
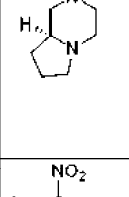
С применением общих способов А-С выше получали следующие промежуточные соединения в таблице А.

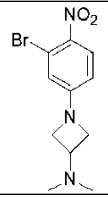
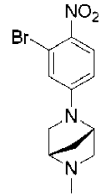
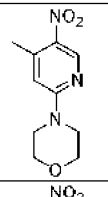
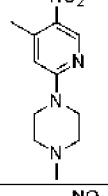
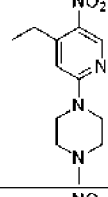
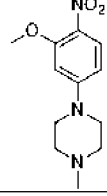
Таблица А

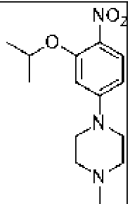
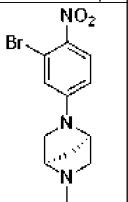
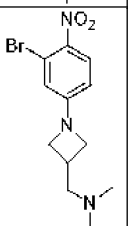
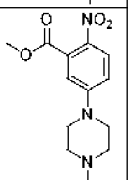
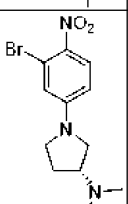
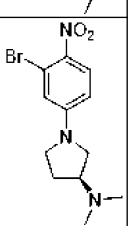
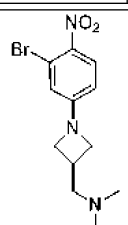
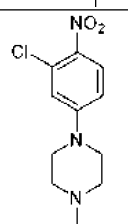
Промежуточное соединение	Структура	Способ	Выход (%)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ	LC-MS (масса/заряд: (M+H ⁺))
B-I-1		A	90	8,04 (d, J=9,4 Гц, 2H), 7,02 (d, J=9,4 Гц, 2H), 3,44 (brs, 4H), 2,41 (brs, 4H), 2,21 (s, 3H).	222,1
B-I-2		A	81	8,03 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 3,40 (t, J=5,0 Гц, 4H), 2,63 (t, J=5,0 Гц, 4H), 1,63-1,67 (m, 1H), 0,42-0,45 (m, 2H), 0,33-0,36 (m, 2H).	248,2
B-I-3		A	96	7,99 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,86-6,88 (m, 2H), 3,43 (s, 8H), 2,54 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).	322,2
B-I-4		A	90	7,97 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,87 (m, 2H), 3,37 (brs, 4H), 2,62 (brs, 4H), 2,54 (s, 3H), 1,64 (m, 1H), 0,43 (m, 2H), 0,36 (m, 2H).	262,3

B-I-5		A	87	7,99 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,58 (brs, 2H), 4,82 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,16 (d, J=10,0 Гц, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,91 (m, 2H).	235,1
B-I-6		A	80	Данные ЯМР отсутствуют	322,2
B-I-7		A	54	7,95-7,98 (m, 1H), 6,72-6,74 (m, 2H), 3,73 (t, J=6,0 Гц, 1H), 3,68 (t, J=5,6 Гц, 1H), 3,58-3,62 (m, 2H), 3,54 (t, J=6,0 Гц, 1H), 3,47 (t, J=5,6 Гц, 1H), 3,26 (t, J=5,2 Гц, 1H), 3,19 (t, J=5,7 Гц, 1H), 2,54 (d, J=3,3 Гц, 3H), 1,80 (t, J=6,3 Гц, 1H), 1,73 (s, 1H), 1,28 (s, 4H), 1,14 (s, 5H).	358,2 (M+Na+H ⁺)
B-I-9		A	100	8,01 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 3,44 (brs, 8H), 1,41 (s, 9H).	408,0 410,0 (M+Na+H ⁺) (M+Na+3H ⁺)
B-I-10		B	92	7,98 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7,24 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,01 (dd, J=9,4 и 2,7 Гц, 1H), 3,42 (t, J=5,0 Гц, 4H), 2,44 (t, J=5,0 Гц, 4H), 2,35 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,01 (t, J=7,2 Гц, 3H).	Данные отсутствуют
B-I-11		B	95	Данные ЯМР отсутствуют	328,0 330,0

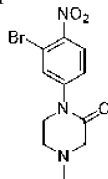
B-I-12		A	58	8,02 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,27 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,05 (dd, J=8,0 и 2,0 Гц, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,41 (m, 2H).	287,0 289,0
B-I-13		A	53	8,0 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,99 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,72 (brs, 2H), 3,45 (d, J=4,0, 2H), 2,90 (s, 3H).	313,0 315,0
B-I-14	 Boc	A	76	7,99 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,95-6,97 (m, 1H), 4,16-4,23 (m, 2H), 3,72 (d, J=12,1 Гц, 2H), 2,99 (d, J=12,1 Гц, 2H), 1,85 (brs, 2H), 1,67 (d, J=7,5 Гц, 2H), 1,41 (s, 9H).	Данные отсутствуют
B-I-15		A	37	7,99 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7,18 (d, J=2,7 Гц, 1H), 6,96 (dd, J=9,4 и 2,8 Гц, 1H), 4,57 (t, J=4,2 Гц, 1H), 3,44 (dd, J=12,9 и 5,6 Гц, 1H), 3,01-3,07 (m, 1H), 2,88-2,97 (m, 3H), 2,80-2,86 (m, 1H), 2,71 (dd, J=13,3, 4,9 Гц, 1H), 2,51 (s, 1H), 1,85-1,92 (m, 1H), 1,69-1,75 (m, 1H).	Данные отсутствуют
B-I-16		A	87	8,02 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 3,26 (m, 4 H), 2,43 (m, 4 H), 2,20 (s, 3 H).	318,0 320,0
B-I-17	 CN	A	20	8,03 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,69 (d, J=9,3 Гц, 1H), 3,72 (t, J=8,5 Гц, 1H), 3,58-3,66 (m, 2H), 3,52 (t, J=7,8 Гц, 1H), 3,41-3,46 (m, 1H), 2,35-2,42 (m, 1H), 2,23-2,30 (m, 1H).	Данные отсутствуют

B-I-18		A	76	8,03 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,93 (d, J=2,6 Гц, 1H), 6,68 (dd, J=9,3, 2,6 Гц, 1H), 3,70-3,73 (m, 1H), 3,58-3,66 (m, 2H), 3,53 (dt, J=10,3 и 6,8 Гц, 1H), 3,41-3,46 (m, 1H), 2,36-2,41 (m, 1H), 2,23-2,30 (m, 1H).	Данные отсутствуют
B-I-19		A	77	7,97 (dd, J=9,4 и 4,1 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,86 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,47-3,76 (m, 6 H), 3,21-3,28 (m, 2H), 1,67-1,81 (m, 2H), 1,21 (s, 9H).	422,2 424,2
B-I-20		A	36	7,98 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7,26 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,03 (dd, J=9,4, 2,8 Гц, 1H), 4,11 (d, J=12,2 Гц, 1H), 3,95 (d, J=12,7 Гц, 1H), 2,92-3,05 (m, 3H), 2,63 (t, J=11,3 Гц, 1H), 2,15 (t, J=11,3 Гц, 1H), 2,06 (q, J=8,7 Гц, 1H), 1,91-2,00 (m, 1H), 1,80-1,86 (m, 1H), 1,64-1,73 (m, 2H), 1,30-1,40 (m, 1H).	326,0 328,0
B-I-21		A	64	7,98 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7,26 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,03 (dd, J=9,4, 2,8 Гц, 1H), 4,11 (d, J=12,2 Гц, 1H), 3,95 (d, J=12,7 Гц, 1H), 2,92-3,05 (m, 3H), 2,63 (t, J=11,3 Гц, 1H), 2,15 (t, J=11,3 Гц, 1H), 2,06 (q, J=8,7 Гц, 1H), 1,91-2,00 (m, 1H), 1,80-1,86 (m, 1H), 1,64-1,73 (m, 2H), 1,30-1,40 (m, 1H).	326,0 328,0
B-I-22		A	86	7,97 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,88 (d, J=8,0 Гц, 2H), 3,40 (brs, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,40 (brs, 4H), 2,20 (s, 3H).	236,2

B-I-25		A	41	8,00 (d, J=9,1 Гц, 1H), 6,69 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,44 (dd, J=9,1 и 2,5 Гц, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,81 (dd, J=9,1, 5,1 Гц, 2H), 2,11 (s, 6H).	300,2 302,2
B-I-26		B	44	7,99 (d, J=9,3 Гц, 1H), 6,60-6,91 (brm, 2H), 4,59 (s, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,34 (s, 2H), 2,81 (dd, J=9,6 и 2,0 Гц, 1H), 2,42 (d, J=9,7 Гц, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,75 (m, 1H).	312,0 314,0
B-I-27		A	90	8,86 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,68 (brs, 8H), 2,51 (s, 3H).	224,33
B-I-28		A	99	8,84 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,71 (brs, 4H), 2,52 (s, 3H), 2,37 (brs, 4H), 2,20 (s, 3H).	237,2
B-I-29		A	83	8,84 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,71 (brs, 4H), 2,89 (q, 2H), 2,38 (brs, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,19 (t, J=7,4 Гц, 3H).	251,2
B-I-30		A	74	7,87 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,59 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,43 (s, 4H), 2,41 (s, 4H), 2,21 (s, 3H).	252,1

B-I-31		A	71	7,82 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,51 (m, 2H), 4,82 (m, 1H), 3,92 (m, 4H), 2,40 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,28 (d, J=6,0 Гц, 6H).	280,1
B-I-32		B	87	7,99 (d, J=9,3 Гц, 1H), 6,60-6,91 (brm, 2H), 4,59 (s, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,34 (s, 2H), 2,81 (dd, J=9,6 и 2,0 Гц, 1H), 2,42 (d, J=9,7 Гц, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,75 (m, 1H).	312,0 314,0
B-I-A		A	57	7,88 (d, J=9,1 Гц, 1H), 5,98 (dd, J=9,1, 2,2 Гц, 1H), 5,80 (d, J=2,3 Гц, 1H), 4,20 (t, J=8,3 Гц, 2H), 3,83 (t, J=7,1 Гц, 2H), 3,47 (d, J=7,2 Гц, 2H), 3,27 (m, 1H), 2,81 (s, 6H).	314,0 316,0
B-I-B		A	Неочищенное вещество	Данные ЯМР отсутствуют	280,2
B-I-C		A	70	8,01 (d, J=9,3 Гц, 1H), 6,86 (d, J=2,6 Гц, 1H), 6,61 (dd, J=2,6 и 9,3 Гц, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,18 (s, 6H), 2,14 (m, 1H), 1,80 (m, 1H).	314,2 316,2
B-I-D		A	58	8,01 (d, J=9,3 Гц, 1H), 6,86 (d, J=2,6 Гц, 1H), 6,61 (dd, J=2,6 и 9,3 Гц, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,18 (s, 6H), 2,14 (m, 1H), 1,80 (m, 1H).	336,2 338,2 (Na)
B-I-E		A	57	Данные ЯМР отсутствуют	314,2
B-I-F		A	74	7,99 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7,07 (d, J=2,7 Гц, 1H), 6,96 (dd, J=2,7 и 9,5 Гц, 1H), 3,42 (t, J=5,1 Гц, 4H), 2,39 (t, J=5,1 Гц, 4H), 2,20 (s, 3H).	256,0

Промежуточное соединение В-1-33: 1-(3-бром-4-нитрофенил)-4-метилпиперазин-2-он



Смесь трет-бутил-(2-аминоэтил)(метил)карбамата (4,3 г, 24 ммоль) и карбоната калия (3,8 г, 27 ммоль) в DMF (50 мл) обрабатывали 4-фтор-2-бром-1-нитробензолом (5 г, 22 ммоль) при к. т. в атмосфере N_2 и смесь перемешивали при $90^\circ C$ в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и раствор экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл), объединенные органические вещества высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (2% MeOH/DCM, 10 CV) с получением трет-бутил(2-((3-бром-4-нитрофенил)амино)этил)(метил)карбамата (5,6 г, выход 66%) в виде желтой жидкости.

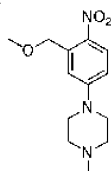
1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 7,98 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,46 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,31 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,90 (s, 3H), 1,47 (s, 9H); LC-MS (ESI) масса/заряд: 374,1 ($M+H^+$).

Смесь трет-бутил(2-((3-бром-4-нитрофенил)амино)этил)(метил)карбамата (5,6 г, 15 ммоль) и ТЕА (7,6 г, 75 ммоль) в DCM (100 мл) обрабатывали хлорацетилхлоридом (5,1 г, 45 ммоль) при $0^\circ C$ в атмосфере N_2 и смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и раствор экстрагировали с помощью DCM (2×100 мл). Объединенные органические вещества выпаривали при пониженном давлении и неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (2% MeOH/DCM, 10 CV) с получением трет-бутил(2-(N-(3-бром-4-нитрофенил)-2-хлорацетида)этил)(метил)карбамата (5,6 г, выход 66%) в виде желтой жидкости. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8,12 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 6,66 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 4,24 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,18 (s, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); LC-MS (ESI) масса/заряд: 374,1 ($M+H^+$).

Раствор гидрохлорида N-(3-бром-4-нитрофенил)-2-хлор-N-(2-(метиламино)этил)ацетамида (5,6 г, 12 ммоль) в диоксане (100 мл) обрабатывали с помощью 4 н. HCl в 1,4-диоксане (100 мл) при $0^\circ C$ в атмосфере N_2 и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении и неочищенное вещество очищали посредством кристаллизации в Et_2O (100 мл) с получением гидрохлорида N-(3-бром-4-нитрофенил)-2-хлор-N-(2-(метиламино)этил)ацетамида (4,79 г, выход 99%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8,75 (brs, 2H), 8,16 (m, 2H), 7,83 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,98 (t, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); LC-MS (ESI) масса/заряд: 374,1 ($M+H^+$).

Раствор гидрохлорида N-(3-бром-4-нитрофенил)-2-хлор-N-(2-(метиламино)этил)ацетамида (5,0 г, 12 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли к NaH в 60% минеральном масле (1,1 г, 25 ммоль) при $0^\circ C$ в атмосфере N_2 и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и раствор экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл), объединенные органические вещества выпаривали при пониженном давлении и неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (2% MeOH/DCM, 10 CV) с получением 1-(3-бром-4-нитрофенил)-4-метилпиперазин-2-она (3,1 г, выход 76%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8,0 (d, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,99 (dd, $J=2,3$ и $9,3$ Гц, 1H), 4,0 (s, 2H), 3,72 (t, $J=5,4$ Гц, 2H), 3,45 (t, $J=5,4$ Гц, 2H), 2,90 (s, 3H); LC-MS (ESI) масса/заряд: 314,2 ($M+H^+$).

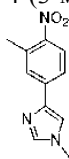
Промежуточное соединение В-1-34: 1-(3-(метоксиметил)-4-нитрофенил)-4-метилпиперазин



Раствор (5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-нитрофенил)метанола (1,0 г, 4,0 ммоль) в DMF (30 мл) охлаждали до $0^\circ C$. Порциями добавляли гидрид натрия (0,80 г, 60% в минеральном масле) и смесь перемешивали в таких же условиях. Йодметан (1,7 г, 12 ммоль) добавляли при $0^\circ C$ и смесь медленно нагревали до к. т. и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и осторожно гасили ледяной водой. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×30 мл) и объединенные органические экстракты высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/EtOAc), 1-(3-(метоксиметил)-4-нитрофенил)-4-метилпиперазин (0,76 г, выход 72%). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8,03 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,96 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,45 (brs, 4H), 3,40 (s, 3H), 2,42 (brs, 4H), 2,22 (s, 3H); LC-MS (ESI) масса/заряд: 266,2 ($M+H^+$).

Общий способ D. Реакция сочетания Сузуки

Промежуточное соединение C-V-4: 1-метил-4-(3-метил-4-нитрофенил)-1H-имидазол



Суспензию 4,4,5,5-тетраметил-2-(3-метил-4-нитрофенил)-1,3,2-диоксаборолана (0,80 г, 3,0 ммоль) и 4-бром-1-метил-1H-имидазола (0,49 г, 3,0 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (12 мл) и воды (0,5 мл) обрабатывали карбонатом калия (1,26 г, 9,1 ммоль) и обеспечивали перемешивание суспензии. Реакционную смесь дегазировали с помощью барботирования аргоном в течение двух минут и обрабатывали с помощью аддукта Pd(dppf)Cl₂.DCM (0,50 г, 0,61 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM (4×25 мл). Органические вещества объединяли и высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния под вакуумом с получением черного масла. Черное масло очищали с применением силикагеля (от 0 до 15% MeOH/DCM, 15 CV) с получением 1-метил-4-(3-метил-4-нитрофенил)-1H-имидазола (0,31 г, выход 47%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,02 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,84 (d, J=7,7 Гц, 2H), 7,77 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,57 (s, 3H); LC-MS (ESI) масса/заряд: 218,2 (M+H⁺).

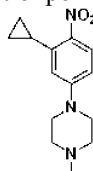
С применением вышеприведенного общего способа D получали следующие промежуточные соединения в табл. B.

Таблица B

Промежуточное соединение	Структура	Способ	Выход (%)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ	LC-MS (масса/заряд: (M+H ⁺))
C-V-1		D	62	Данные ЯМР отсутствуют	319,2
C-V-2		D	64	Данные ЯМР отсутствуют	233,2
C-V-3		D	72	8,34 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).	218,2

Общий способ E. Реакция сочетания Сузуки

Промежуточное соединение C-I-1: 1-(3-циклопропил-4-нитрофенил)-4-метилпиперазин,

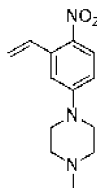


Смесь 1-(3-бром-4-нитрофенил)-4-метилпиперазина (B-I-8, 20 г, 67 ммоль) и циклопропилбороновой кислоты (8,6 г, 100 ммоль) в смеси толуол: H₂O (9:1) (200 мл) обрабатывали с помощью K₃PO₄ (43 г, 200 ммоль) и реакционную смесь продували азотом в течение 20 мин. Трициклогексилфосфин (3,7 г, 13 ммоль) и Pd(OAc)₂ (2,2 г, 10 ммоль) добавляли в реакционную смесь и затем реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 80% EtOAc/гексан, 15 CV) с получением 1-(3-циклопропил-4-нитрофенил)-4-метилпиперазина (12 г, выход 69%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,89 (d, J=9,3 Гц, 1H), 6,85 (dd, J=2,4 и 9,4 Гц 1H),

6,55 (s, 1H), 3,36 (m, 4H), 2,45 (m, 1H), 2,40 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 0,94 (m, 2H), 0,75 (m, 2H); LC-MS (ESI) масса/заряд: 261,3 (M+H⁺).

Общий способ F. Реакция сочетания Сузуки

Промежуточное соединение C-I-12: 1-метил-4-(4-нитро-3-винилфенил)пиперазин



Смесь 1-(3-бром-4-нитрофенил)-4-метилпиперазина (B-I-8, 30 г, 100 ммоль) и трифторвинилбората калия (20 г, 150 ммоль) в DMSO (210 мл) обрабатывали с помощью K₂CO₃ (42 г, 301 ммоль) при к. т. и реакционную смесь продували азотом в течение 15 мин. PdCl₂(dppf) (3,7 г, 5,0 ммоль) добавляли в реакционную смесь и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли холодной водой (300 мл) и раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3×250 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (200 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 80% EtOAc/гексан, 10 CV) с получением 1-метил-4-(4-нитро-3-винилфенил)пиперазина (20 г, выход 81%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,96 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,21 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 5,77 (t, J=17,2 Гц, 1H), 5,41 (d, J=11,2 Гц, 1H), 3,44 (t, J=4,8 Гц, 4H), 2,42 (t, J=4,8 Гц, 4H), 2,21 (s, 3H); LC-MS (ESI) масса/заряд: 247,3 (M+H⁺).

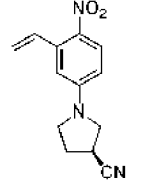
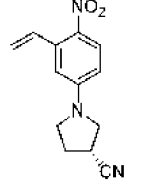
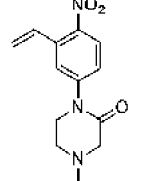
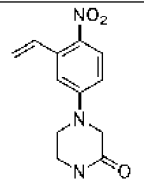
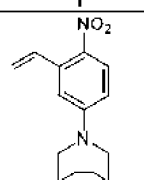
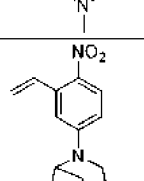
Общий способ E или общий способ F для реакции Сузуки применяли для получения следующих промежуточных соединений в таблице С.

Таблица С

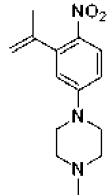
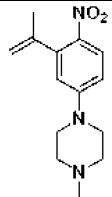
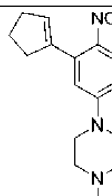
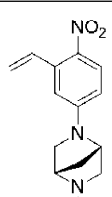
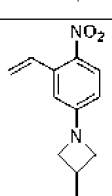
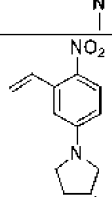
Промежуточное соединение	Структура	Способ	Выход (%)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ	LC-MS (масса/заряд: (M+H ⁺))
C-I-2		E	43	7,90 (d, J=9,3 Гц, 1H), 6,84 (dd, J=9,3 и 2,7 Гц, 1H), 6,53 (d, J=2,7 Гц, 1H), 3,36-3,45 (m, 8H), 2,44-2,47 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 0,93-0,97 (m, 2H), 0,73-0,76 (m, 2H).	Данные MS отсутствуют
C-I-3		E	91	Данные ЯМР отсутствуют	276,2

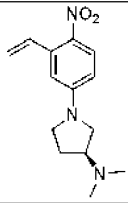
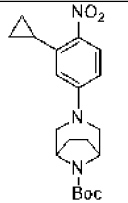
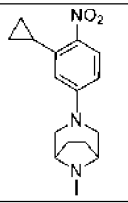
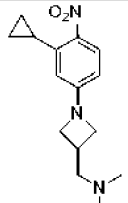
C-I-4		E	62	7,83 (d, J=5,9 Гц, 1H), 6,63 (d, J=5,9 Гц, 1H), 3,21 (s, 4H), 2,43 (s, 4H), 2,38 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 0,96 (m, 2H), 0,74 (m, 2H).	280,2
C-I-5		E	53	7,91 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 2,9 (s, 3H), 2,47 (s, 1H), 0,94 (m, 2H), 0,78 (m, 2H).	276,1
C-I-6		E	78	7,91 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 2,8 (s, 3H), 2,47 (s, 1H), 0,94 (m, 2H), 0,78 (m, 2H).	276,1
C-I-7		E	44	7,91 (d, J=9,3 Гц, 1H), 6,66 (dd, J=2,6 и 9,4 Гц 1H), 6,32 (d, J=2,4 Гц, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,28 (m, 1H), 2,58 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,87 (m, 2H), 0,95 (dd, J=1,6 и 8,4 Гц, 2H), 0,73 (m, 2H).	276,1
C-I-8		E	93	7,90 (d, J=9,3 Гц, 1H), 6,86 (dd, J=9,3 и 2,6 Гц, 1H), 6,55 (d, J=2,6 Гц, 1H), 3,70 (t, J=4,8 Гц, 4H), 3,30-3,33 (m, 4H), 2,46-2,48 (m, 1H), 0,93-0,96 (m, 2H), 0,73-0,76 (m, 2H).	Данные отсутствуют
C-I-9		E	58	7,89 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,55 (d, J=2,6 Гц, 1H), 3,99 (m, 2H), 2,97-3,04 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,45-2,47 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,80-1,85 (m, 1H), 1,63-1,74 (m, 2H), 1,35 (m, 1H), 0,92-0,96 (m, 2H), 0,72-0,75 (m, 2H).	288,2

C-I-10		E	64	7,91 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,48 (s, 1H), 2,80 (d, J=9,5 Гц, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,41 (d, J=9,8 Гц, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,89 (d, J=9,3 Гц, 1H), 1,73 (d, J=9,7 Гц, 1H), 0,94 (m, 2H), 0,71 (m, 2H).	274,2
C-I-11		E	78	7,90 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,28 (dd, J=9,1 и 2,4 Гц, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,01 (t, J=7,8 Гц, 2H), 3,75 (dd, J=8,6 и 5,2 Гц, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,10 (s, 6 H), 0,95 (m, 2H), 0,8 (m, 2H).	262,2
C-I-13		F	87	7,98 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7,21 (dd, J=17,2 и 10,9 Гц, 1H), 6,95-6,97 (m, 2H), 5,79 (d, J=17,2 Гц, 1H), 5,42 (d, J=11,0 Гц, 1H), 3,46 (s, 8H), 1,41 (s, 9H).	356,2 (M+Na+ H ⁺)
C-I-14		F	77	Данные ЯМР отсутствуют	262,2
C-I-15		F	96	Данные ЯМР отсутствуют	276,2
C-I-16		F	90	7,98 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,21 (dd, J=17,3 и 10,9 Гц, 1H), 7,00 (m 1H), 6,98 (s, 1H), 5,80 (d, J=17,2 Гц, 1H), 5,42 (d, J=11,0 Гц, 1H), 3,72 (t, J=4,8 Гц, 4H), 3,41 (t, J=4,8 Гц, 4H).	235,2

C-I-17		F	81	8,01 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,25 (dd, J=17,3 и 10,9 Гц, 1H), 6,62-6,65 (m, 2H), 5,78 (d, J=17,3 Гц, 1H), 5,41 (d, J=11,0 Гц, 1H), 3,73-3,77 (m, 1H), 3,46-3,70 (m, 4H), 2,35-2,43 (m, 1H), 2,24-2,31 (m, 1H).	Данные отсутствуют
C-I-18		F	72	8,01 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,25 (dd, J=17,3 и 10,9 Гц, 1H), 6,62-6,65 (m, 2H), 5,78 (d, J=17,3 Гц, 1H), 5,41 (d, J=11,0 Гц, 1H), 3,73-3,77 (m, 1H), 3,46-3,70 (m, 4H), 2,35-2,43 (m, 1H), 2,24-2,31 (m, 1H).	Данные отсутствуют
C-I-19		F	32	7,99 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,96 (m, 2H), 5,86 (d, J=18,1 Гц, 1H), 5,44 (d, J=11,9 Гц, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,75 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,47 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,91 (s, 3H).	262,2
C-I-20		F	42	7,99 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,96 (m, 2H), 5,85 (m, 1H), 5,44 (d, J=11,0 Гц, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,75 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,47 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,92 (s, 3H).	262,3
C-I-21		F	87	7,96 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7,23 (dd, J=17,2 и 10,9 Гц, 1H), 6,84 (m, 2H), 5,76 (d, J=17,2 Гц, 1H), 5,39 (d, J=11,0 Гц, 1H), 3,60 (d, J=11,4 Гц, 2H), 3,23 (brs, 2H), 3,03 (d, J=11,4 Гц, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,56 (m, 2H).	274,2
C-I-22		F	56	Данные ЯМР отсутствуют	260,2

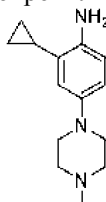
C-I-23		F	95	7,96 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7,21 (dd, J=17,2 и 10,9 Гц, 1H), 7,00 (dd, J=9,4 и 2,9 Гц, 1H), 6,96 (d, J=2,8 Гц, 1H), 5,79 (dd, J=17,2 и 1,2 Гц, 1H), 5,41 (d, J=11,0 Гц, 1H), 4,15 (d, J=12,1 Гц, 1H), 3,99 (d, J=12,6 Гц, 1H), 2,91-3,06 (m, 3H), 2,62 (t, J=11,2 Гц, 1H), 2,18 (td, J=11,3 и 3,3 Гц, 1H), 2,06 (q, J=8,7 Гц, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,63-1,76 (m, 2H), 1,34-1,42 (m, 1H).	274,2
C-I-24		F	100	7,96 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7,21 (dd, J=17,2 и 10,9 Гц, 1H), 7,00 (dd, J=9,4 и 2,9 Гц, 1H), 6,96 (d, J=2,8 Гц, 1H), 5,79 (dd, J=17,2 и 1,2 Гц, 1H), 5,41 (dd, J=11,0 и 1,2 Гц, 1H), 4,15 (d, J=12,1 Гц, 1H), 3,99 (d, J=12,6 Гц, 1H), 3,06 (d, J=11,2 Гц, 1H), 2,92-3,03 (m, 2H), 2,62 (t, J=11,2 Гц, 1H), 2,17 (td, J=11,3 и 3,3 Гц, 1H), 2,06 (q, J=8,7 Гц, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,63-1,74 (m, 2H), 1,37 (m, 1H).	274,2
C-I-25		F	79	7,90 (d, J=13,6 Гц, 1H), 7,06-7,15 (m, 2H), 5,83 (d, J=17,3 Гц, 1H), 5,47 (d, J=11,0 Гц, 1H), 3,26-3,30 (m, 4H), 2,44-2,47 (m, 4H), 2,22 (s, 3H).	266,2
C-I-26		F	75	7,98 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,80 (dd, J=2,9 и 9,3 Гц, 1H), 6,71 (d, J=2,3 Гц, 1H), 5,70 (d, J=18,4 Гц, 1H), 5,39 (d, J=11,2 Гц, 1H), 3,66 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,89 (m, 2H).	262,2
C-I-27		F	92	7,98 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7,26 (dd, J=17,2 и 10,9 Гц, 1H), 6,84 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,77 (d, J=9,1 Гц, 1H), 5,75 (d, J=17,2 Гц, 1H), 5,42 (d, J=11,0 Гц, 1H), 3,52-3,81 (m, 6H), 3,23-3,31 (m, 2H), 1,72-1,90 (m, 2H), 1,22 (s, 9H).	

C-I-28		F	57	7,93 (d, J=9,3 Гц, 1H), 6,95 (dd, J=2,7 и 9,3 Гц, 1H), 6,69 (d, J=2,7 Гц, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 3,40 (brs, 4H), 2,41 (brs, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,82 (s, 3H).	262,3
C-I-29		F	88	7,93 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,69 (d, J=2,0 Гц, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 3,40 (m, 4H), 2,45 (m, 4H), 2,35 (q, J=6,8 Гц, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,02 (t, J=6,8 Гц, 3H).	276,3
C-I-30		F	92	7,90 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,94 (d, J=9,3 Гц, 1H), 6,72 (d, J=2,2 Гц, 1H), 5,71 (s, 1H), 3,37 (m, 4H), 2,41 (m, 8H), 2,20 (s, 3H), 1,95 (m, 2H).	289,2
C-I-31		F	91	7,97 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7,24 (dd, J=17,2 и 10,9 Гц, 1H), 6,61 (d, J=23,0 Гц, 2H), 5,73 (d, J=17,2 Гц, 1H), 5,38 (d, J=11,0 Гц, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,31 (s, 2H), 2,82 (dd, J=9,6 и 2,0 Гц, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,71-1,90 (m, 2H).	260,2
C-I-32		F	63	Данные ЯМР отсутствуют	262,2
C-I-34		F	74	Данные ЯМР отсутствуют	262,2

C-I-35		F	63	Данные ЯМР отсутствуют	262,2
C-I-36		E	89	7,90 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,78 (dd, J=2,5 и 9,3 Гц, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,51 (brm, 2 H), 3,61 (brm, 2 H), 3,05 (brm, 1H), 2,90 (brm, 1H), 1,93 (s, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,94 (m, 2 H), 0,75 (m, 2H).	396,2 (M+Na+H ⁺)
C-I-37		E	Неочищенное вещество	Данные отсутствуют	288,2
C-I-38		E	68	Данные отсутствуют	276,2

Общий способ G. Восстановление

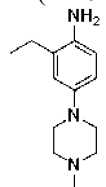
Промежуточное соединение D-I-1: 2-циклопропил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилин



Раствор 1-(3-циклопропил-4-нитрофенил)-4-метилпиперазина (C-I-1, 12 г, 46 ммоль) в MeOH (60 мл) при 0°C, обрабатывали с помощью NH₄Cl (73 г, 14 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Цинковую пыль (30 г, 459 ммоль) добавляли медленно (внутренняя температура увеличивалась до 20°C) в реакционную смесь на ледяной бане. После 15 мин перемешивания реакционную смесь нагревали до к. т. и обеспечивали энергичное перемешивание при к. т. в течение 16 ч. Смесь фильтровали через слой целита и промывали с помощью THF (500 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-циклопропил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилина (10 г, 95%) в виде темно-коричневого вязкого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 6,52 (m, 2H), 6,43 (d, J=2,0 Гц, 1H), 4,52 (brs, 2H), 2,88 (m, 4H), 2,42 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,65 (m, 1H), 0,813 (m, 2H), 0,471 (m, 2H); LC-MS (ESI) масса/заряд: 213,2 (M+H⁺).

Общий способ H. Восстановление

Промежуточное соединение D-I-11: 2-этил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилин

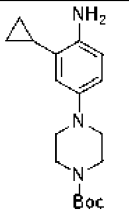
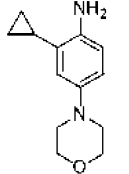
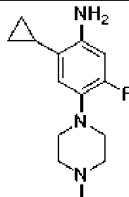
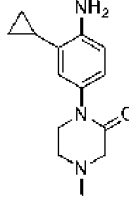
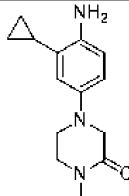
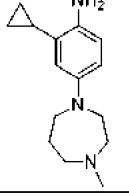


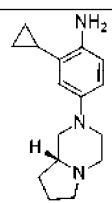
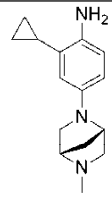
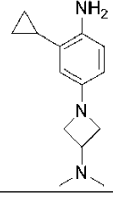
Раствор 1-метил-4-(4-нитро-3-винилфенил)пиперазина (C-I-12, 20 г, 81 ммоль) в EtOAc (200 мл) обрабатывали с помощью Pd/C (20 г, 10% вес/вес, влажность 50%) в атмосфере азота и смесь затем перемешивали при давлении водорода из баллона при к. т. в течение 3 ч. После общей обработки 2-этил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилин (16 г, выход 90%) получали в виде коричневого вязкого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 6,61 (s, 1H), 6,52 (m, 2H), 4,25 (brs, 2H), 2,89 (t, J=4,4 Гц, 4H), 2,41 (m, 6H), 2,19 (s, 3H), 1,09 (t, J=7,6 Гц, 3H); LC-MS (ESI) масса/заряд: 219,3 (M+H⁺).

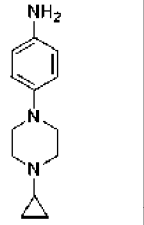
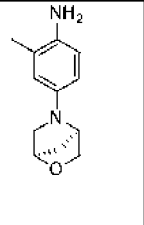
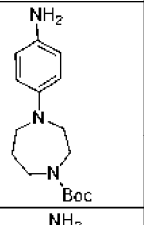
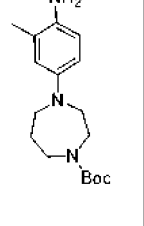
С применением общего способа G или H для получения D-I-1 или D-I-11 получали следующие про-

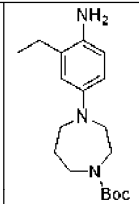
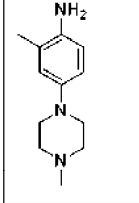
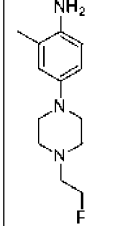
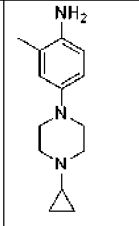
межточные соединения в табл. D.

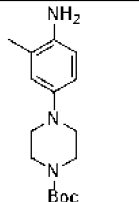
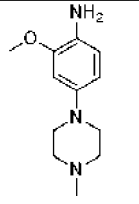
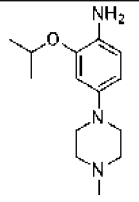
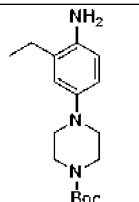
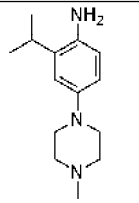
Таблица D

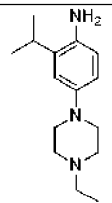
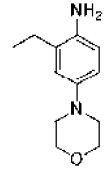
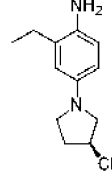
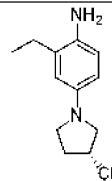
Промежуточное соединение	Структура	Способ	Выход (%)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ	LC-MS (масса/заряд : (M+H ⁺))
D-I-2		G	76	6,56 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,51 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,39 (s, 4H), 2,80 (s, 4H), 1,63 (s, 1H), 1,39 (s, 9H), 0,80 (d, J=8,0 Гц, 2H), 0,47 (d, J=5,2 Гц, 2H).	Данные отсутствуют
D-I-3		G	100	6,51-6,56 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,67 (t, J=4,6 Гц, 4H), 2,85 (t, J=4,5 Гц, 4H), 1,65 (m, 1H), 0,80 (m, 2H), 0,46 (m, 2H).	219,2
D-I-4		G	100	6,49 (d, J=5,1 Гц, 1H), 6,38 (d, J=5,1 Гц, 1H), 4,85 (s, 2H), 2,80 (s, 4H), 2,40 (s, 4H), 2,18 (s, 3H), 0,80 (m, 2H), 0,44 (m, 2H).	250,2
D-I-5		G	96	6,56 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,18 (s, 2H), 2,85 (s, 3H), 1,65 (m, 1H), 0,83 (m, 2H), 0,50 (m, 2H).	246,1
D-I-6		G	70	6,55 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 4,55 (brs, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,85 (s, 3H), 1,65 (s, 1H), 0,82 (m, 2H), 0,50 (m, 2H).	246,2
D-I-7		G	74	6,63 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,54 (brm, 2H), 3,32 (m, 6H), 3,16 (m, 2H), 2,82 (s,	246,2

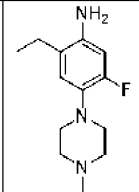
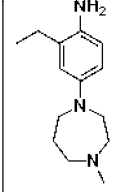
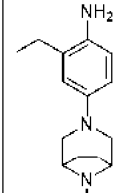
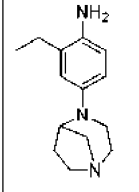
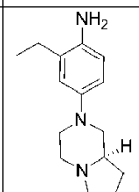
				3H), 2,11 (brs, 2H), 1,70 (s, 1H), 0,84 (brm, 2H), 0,51 (brm, 2H).	
D-I-8		G	100	6,57 (m, 2H), 6,44 (m, 1H), 4,48 (brs, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,56 (m, 1 H), 2,18-2,26 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,62-1,80 (m, 4H), 1,32 (m, 1H), 0,81 (m, 2H), 0,45 (m, 2 H).	258,2
D-I-9		G	91	6,51 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,63 (s, 1H), 3,31 (s, 2H), 3,05-3,05 (m, 1H), 2,80 (brs, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,91 (s, 1H), 1,81 (s, 1H), 1,66 (brs, 1H), 0,81 (m, 2H), 0,46 (m, 2H).	244,2
D-I-10		G	100	Данные ЯМР отсутствуют	232,2

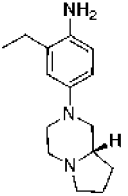
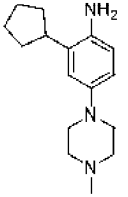
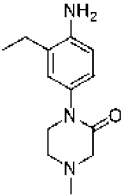
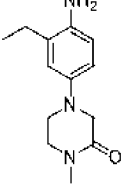
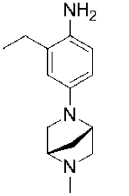
D-I-12		H	100	6,65 (d, 2H), 6,46 (d, J=8,5 Гц, 2H), 4,53 (s, 2H), 2,83 (t, J=4,8 Гц, 4H), 2,62 (t, J=4,8 Гц, 4H), 1,62 (m, 1H), 0,40 (m, 2H), 0,29 (m, 2H).	218,2
D-I-13		H	92	6,50 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,29 (brs, 1H), 6,24 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,11 (brs, 2H), 3,64 (brs, 2H), 3,39 (m, 1H), 2,79 (d, J=8,8 Гц, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,85 (m, 1H), 1,74 (m, 1H).	205,1
D-I-14		H	100	Данные ЯМР отсутствуют	292,2
D-I-15		H	72	6,48 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,40 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,35 (m, 1H), 4,07 (brs, 2H), 3,33-3,48 (m, 4H), 3,00-3,31 (m, 2H), 2,52-2,71 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,43-1,80 (m, 3H), 1,31 (s, 9H).	306,2

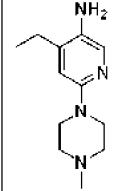
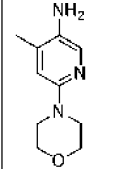
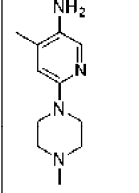
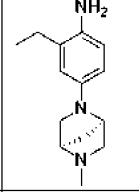
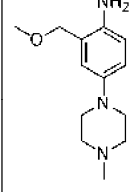
D-I-16		H	82	Разделение на два изомера.	320,2
D-I-17		H	97	6,58 (brs, 1H), 6,52 (m, 2H), 4,34 (brs, 2H), 2,88 (m, 4H), 2,49 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).	206,1
D-I-18		H	100	6,58 (s, 1H), 6,48-6,53 (m, 2H), 4,59 (t, J=4,9 Гц, 1H), 4,50 (t, J=4,9 Гц, 1H), 4,35 (brs, 2H), 2,89 (t, J=4,7 Гц, 4H), 2,67 (t, J=4,7 Гц, 1H), 2,61 (t, J=4,8 Гц, 1H), 2,55 (t, J=4,7 Гц, 4H), 2,01 (s, 3H).	238,2
D-I-19		H	44	6,58 (s, 1H), 6,49 (m, 2H), 4,33 (brs, 2H), 2,84 (brs, 4H), 2,63 (brs, 4H), 2,01 (s, 3H), 1,62 (m, 1H), 0,42 (m, 2H), 0,31 (m, 2H).	232,3

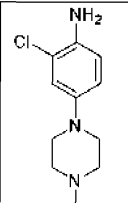
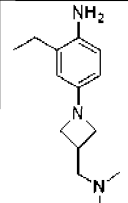
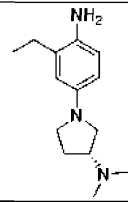
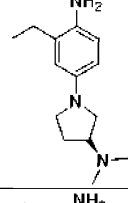
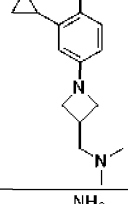
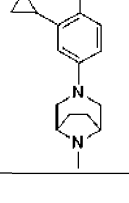
D-I-20		H	99	Данные ЯМР отсутствуют	292,2
D-I-21		H	92	6,49 (m, 2H), 6,27 (dd, J=2,0 и 8,0 Гц, 1H), 4,19 (brs, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,93 (m, 4H), 2,42 (m, 4H), 2,20 (s, 3H).	222,1
D-I-22		H	100	6,52 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,28 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,25 (brs, 2H), 2,91 (m, 4H), 2,41 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,17 (d, J=8,4 Гц, 6H)	250,3
D-I-23		H	100	6,63 (m, 1H), 6,53 (m, 2H), 4,39 (brs, 2H), 3,41 (brs, 4H), 2,83 (brs, 4H), 2,30 (q, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,09 (t, J=7,4 Гц, 3H).	306,2
D-I-24		H	92	6,63 (s, 1H), 6,52 (s, 2H), 4,47 (brs, 2H), 2,91 (m, 5H), 2,42 (brs, 4H), 2,19 (s, 3H), 1,12 (d, J=6,8 Гц, 6H).	234,2

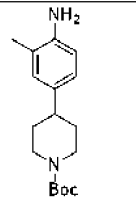
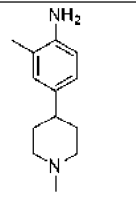
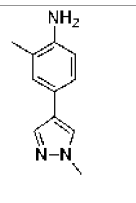
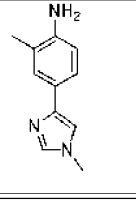
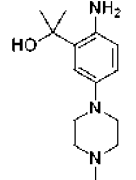
D-I-25		H	93	6,63 (s, 1H), 6,51 (m, 2H), 4,37 (brs, 2H), 2,92 (m, 5H), 2,47 (m, 4H), 2,33 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,12 (d, J=6,8 Гц, 6H), 1,01 (t, J=7,2 Гц, 3H).	248,3
D-I-26		H	100	Данные ЯМР отсутствуют	207,2
D-I-27		H	98	6,52 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,26-6,30 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,24-3,45 (m, 4H), 3,10-3,14 (m, 1H), 2,41 (q, J=7,8 Гц, 2H), 2,28-2,32 (m, 1H), 2,13-2,17 (m, 1H), 1,10 (t, J=7,6 Гц, 3H).	216,2
D-I-28		H	95	6,52 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,26-6,30 (m, 2H), 4,16 (s, 2 H), 3,24-3,45 (m, 4H), 3,10-3,14 (m, 1H), 2,41 (q, J=7,8 Гц, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,13-2,17 (m, 1H), 1,10 (t, J=7,6 Гц, 3H).	216,2

D-I-29		H	91	Данные ЯМР отсутствуют	238,2
D-I-30		H	87	6,49 (brs, 1H), 6,40 (m, 2H), 3,48 (m, 6H), 2,57 (m, 2H), 2,45 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,09 (t, J=7,6 Гц, 3H).	233,2
D-I-31		H	100	Данные ЯМР отсутствуют	246,2
D-I-32		H	97	6,45-6,50 (m, 3H), 4,28 (brs, 2H), 3,94 (s, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,75 (t, J=7,5 Гц, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,4-2,5 (m, 1H), 2,39 (q, J=7,5 Гц, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,09 (t, J=7,5 Гц, 3H).	232,2
D-I-33		H	85	Данные ЯМР отсутствуют	246,2

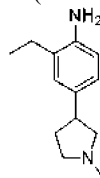
D-I-34		H	100	Данные ЯМР отсутствуют	246,2
D-I-35		H	76	6,66 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,57 (brs, 2H), 2,96 (m, 4H), 2,89 (m, 8H), 2,43 (s, 3H), 2,20 (m, 3H), 1,90 (m, 2H).	260,3
D-I-36		H	88	6,90 (s, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,75 (brs, 2H), 3,98 (s, 2H), 2,82 (s, 4H), 2,16 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,32 (t, J=7,4 Гц, 3H).	234,2
D-I-37		H	77	6,89 (s, 1H), 6,78 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,93 (brs, 2H), 3,39 (s, 2H), 2,86 (s, 4H), 2,16 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,35 (t, J=7,5 Гц, 3H).	234,2
D-I-38		H	77	Данные ЯМР отсутствуют	232,2

D-I-39		H	90	7,56 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,33 (brs, 2H), 3,21 (brs, 4H), 2,41 (q, 2H), 2,37 (brs, 4H), 2,19 (s, 3H), 1,11 (t, J=7,4 Гц, 3H).	221,1
D-I-40		H	92	7,57 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,37 (brs, 2H), 3,67 (brs, 4H), 3,16 (brs, 4H), 2,05 (s, 3H).	194,2
D-I-41		H	96	7,55 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,33 (brs, 2H), 3,33 (brs, 4H), 2,31 (brs, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).	207,2
D-I-42		H	93	Данные ЯМР отсутствуют	232,2
D-I-43		H	80	6,76 (m, 1H), 6,66 (m, 2H), 6,56 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,47 (d, J=8,6 Гц, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,90 (brs, 4H), 2,41 (brs, 4H), 2,19 (s, 3H).	236,3

D-I-44		G	96	Данные ЯМР отсутствуют	226,2
D-I-45		H	100	Данные ЯМР отсутствуют	234,0
D-I-46		H	93	Данные ЯМР отсутствуют	234,2
D-I-47		H	100	Данные ЯМР отсутствуют	234,2
D-I-48		G	82	Данные ЯМР отсутствуют	Данные отсутствуют
D-I-49		G	88	Данные ЯМР отсутствуют	258,2

D-V-1		H	100	6,74 (brm, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 4,57 (brs, 2H), 4,00 (brm, 2H), 2,73 (brm, 2H), 2,33 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,83 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,32 (m, 2H).	313,2 (M+Na+H ⁺)
D-V-2		H	100	6,99 (brm, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 5,85 (brm, 1H), 4,82 (brs, 2H), 3,92 (brm, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,96 (brm, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,03 (s, 3H).	185,2
D-V-3		H	93	7,84 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,06 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,57 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,76 (brs, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).	188,4
D-V-4		H	93	7,51 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,57 (d, J=8,1 Гц, 1H), 4,78 (brs, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).	264,2
D-V-5		Реакция Гриньяра	Неочищенное вещество	Данные ЯМР отсутствуют	250,2

Промежуточное соединение D-V-6: 2-этил-4-(1-метилпирролидин-3-ил)анилин



Раствор трет-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилата (0,25 г, 0,85 ммоль), 4-бром-2-этиланилина (0,121 г, 0,60 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (5 мл) и воды (1 мл) обрабатывали с помощью K₂CO₃ (0,251 г, 1,8 ммоль). Смесь дегазировали с помощью Ag в течение 2 мин и затем добавляли бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид (0,042 г, 0,06 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 95°C в течение ночи под воздействием микроволнового излучения. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2x). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 60% EtOAc/гексаны, 15 CV) с получением трет-бутил-3-(4-амино-3-этилфенил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилата (0,12 г, выход 70%), который переносили далее без дополнительной очистки. LC-MS масса/заряд: 289,2 (M+H⁺).

Раствор трет-бутил-3-(4-амино-3-этилфенил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилата (0,12 г, 0,42

ммоль) в MeOH (20 мл) обрабатывали с помощью Pd-C (0,040 г, 0,0424 ммоль). Реакционную смесь выдерживали в баллоне в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-3-(4-амино-3-этилфенил)пирролидин-1-карбоксилата (0,12 г, выход 97%) в виде бесцветного вязкого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 6,81 (s, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,53 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,57 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,11-3,29 (m, 2H), 3,04 (m, 1H), 2,40 (q, J=7,5 Гц, 2H), 2,08 (brm, 1H), 1,75 (brm, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,09 (t, J=7,5 Гц, 3H); LC-MS масса/заряд: 313,2 (M+H $^+$ Na $^+$).

Раствор трет-бутил-3-(4-амино-3-этилфенил)пирролидин-1-карбоксилата (0,12 г, 0,40 ммоль) в двухфазной смеси EtOAc (25 мл) и насыщ. раствор NaHCO₃ (водн.) (25 мл) обрабатывали бензилхлорформиатом (0,086 мл, 0,60 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь разделяли между EtOAc и насыщ. раствором NaHCO₃ и экстрагировали с помощью EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-3-(4-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-этилфенил)пирролидин-1-карбоксилата (0,18 г, выход 100%), который переносили далее без дополнительной очистки. LC-MS масса/заряд: 447,2 (M+H $^+$ Na $^+$).

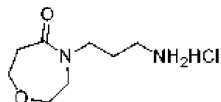
Раствор трет-бутил-3-(4-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-этилфенил)пирролидин-1-карбоксилата (0,18 г, 0,44 ммоль) в DCM (3 мл) обрабатывали с помощью TFA (2 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч. при к.т. Растворитель удаляли с получением неочищенной соли TFA. Неочищенное вещество суспендировали в DCM и добавляли TEA (1 мл). Растворитель удаляли при пониженном давлении и высушивали под вакуумом. Полученную смесь суспендировали в DCM и AcOH (3 капли). Формальдегид (5 капель) добавляли и смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,37 г, 1,7 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при к.т.

Смесь разделяли между DCM и насыщ. раствором NaHCO₃ и перемешивали в течение 1 ч. Смесь экстрагировали с помощью DCM (2×25 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил-(2-этил-4-(1-метилпирролидин-3-ил)фенил)карбамата (0,14 г, выход 94%), который переносили далее без дополнительной очистки. LC-MS масса/заряд: 339,2 (M+H $^+$).

Раствор бензил-(2-этил-4-(1-метилпирролидин-3-ил)фенил)карбамата (0,14 г, 0,41 ммоль) в EtOAc (20 мл) промывали с помощью Ag. Добавляли палладий на углероде (0,022 г, 0,02 ммоль) и смесь гидрогенизировали в баллоне в течение ночи при к.т. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (2-этил-4-(1-метилпирролидин-3-ил)анилина (0,10 г, выход 119%), который переносили далее без дополнительной очистки. LC-MS масса/заряд: 205,2 (M+H $^+$).

Общий способ алкилирования Z-лактамов и удаление защитной Вос-группы

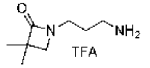
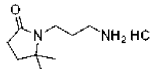
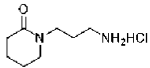
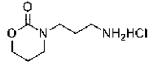
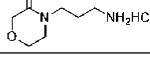
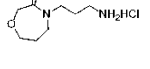
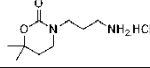
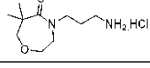
Промежуточное соединение H-VII-1



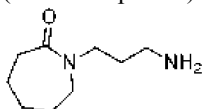
Раствор 1,4-оксазепан-5-она (10 г, 87 ммоль) в сухом THF (400 мл) при 0°C обрабатывали гидридом натрия (3,0 г, 130 ммоль) частями в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. при 0°C, затем добавляли трет-бутил-(3-бромпропил)карбамат (21 г, 87 ммоль). Продолжали перемешивание раствора от 0°C до к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl (200 мл) и затем раствор экстрагировали с помощью EtOAc (2×150 мл). Объединенный органический экстракт промывали солевым раствором (150 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 40 до 50% EtOAc/гексан, 15 CV) с получением трет-бутил-(3-(5-оксо-1,4-оксазепан-4-ил)пропил)карбамата (12 г, выход 50%) в виде желтой жидкости. Продукт растворяли в DCM (50 мл) и обрабатывали с помощью 4 н. HCl в 1,4-диоксане (4 экв.). Смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч и концентрировали, сушили под высоким вакуумом с получением соли HCl 4-(3-аминопропил)-1,4-оксазепан-5-она (выход 100%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8,09 (brs, 3H), 3,62 (m, 4H), 3,49 (m, 2H), 3,35 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,62 (t, J=4,8 Гц, 2H), 1,78 (m, 2H); MS (ESI) масса/заряд: 173,2 (M+H $^+$).

С применением общего способа для получения H-VII-1 получали следующие промежуточные соединения H-II-1-H-VI-1 в табл. E.

Таблица Е

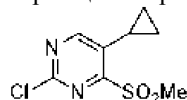
Промежуточное соединение	Структура	Выход (%)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ	LC-MS (масса/заряд: (M+H ⁺))
H-I-1		Неочищенное вещество	Данные отсутствуют	157,2
H-II-1		52	Вос: 4,17 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,39 (s, 6H), 1,17 (s, 9H).	171,2
H-III-1		36	Вос: 6,76 (t, J=5,7 Гц, 1H), 3,20 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,67 (m, 4H), 1,53 (m, 2H), 1,35 (s, 9H).	157,2
H-IV-1		64	Вос: 4,14 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).	159,2
H-XIII-1		84	Вос: 3,99 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,30 (m, 4H), 2,91 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).	159,2
H-VI-1		57	Вос: 6,73 (s, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,73 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,88 (q, J=6,5 Гц, 2H), 1,98 (s, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).	173,2
H-IV-2		Неочищенное вещество	Данные ЯМР отсутствуют	187,2
H-VII-2		Неочищенное вещество	Данные ЯМР отсутствуют	201,2

Промежуточное соединение H-XIV: 1-(3-аминопропил)азепан-2-он



Суспензию DBU (22 г, 145 ммоль) в MeOH: H₂O (1:1) (130 мл) обрабатывали с помощью KOH (12 г, 217 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂ и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении и остаток разбавляли водой (200 мл). Раствор экстрагировали с помощью 10% MeOH в DCM (3×250 мл) и объединенные органические экстракты высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(3-аминопропил)азепан-2-она (21 г, выход 85%) в виде жидкого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3,45 (t, J=3,5 Гц, 2H), 3,31 (t, J=4,4 Гц, 2H), 2,68 (t, J=6,5 Гц, 2H), 2,51 (t, J=5,8 Гц, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,65 (m, 8H); LC-MS (ESI) масса/заряд: 171,4 (M+H⁺).

Промежуточное соединение L-III-1: 2-хлор-5-циклопропил-4-(метилсульфонил)пиримидин

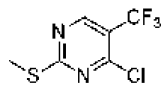


(А) Суспензию 5-бром-2-хлор-4-(метилтио)пиримидина (25,0 г, 105 ммоль) и циклопропилбороновой кислоты (13,7 г, 158 ммоль) в смеси толуол: H₂O (9:1) (650 мл) обрабатывали с помощью K₃PO₄ (66,7 г, 315 ммоль) и добавляли. Реакционную смесь продували азотом в течение 20 мин. и затем добавляли трициклогексилфосфин (5,9 г, 21 ммоль) и Pd(OAc)₂ (2,35 г, 10,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×300 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (200 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 10% EtOAc/гексан) с получением 2-хлор-5-циклопропил-4-(метилтио)пиримидина (14,0 г, выход 66%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,92 (s, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,67 (m, 1H), 1,03 (m, 2H), 0,67 (m, 2H); LC-MS (ESI) масса/заряд: 201,0 (M+H⁺).

(В) Раствор 2-хлор-5-циклопропил-4-(метилтио)пиримидина (4,0 г, 20 ммоль) в DCM (60 мл) при 0°C обрабатывали с помощью m-CPBA (4,8 г, 28 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь промывали насыщенным водн. раствором NaHCO₃ (2×40 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пони-

женном давлении с получением 2-хлор-5-циклопропил-4-(метилсульфонил)пиримидина (3,6 г, выход 86%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,57 (s, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,16 (m, 2H), 0,93 (m, 2H); LC-MS (ESI) масса/заряд: 217,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

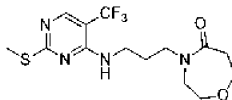
Промежуточное соединение L-I-2: 4-хлор-2-(метилтио)-5-(трифторметил)пиримидин



Раствор 2,4-дихлор-5-(трифторметил)пиримидина (100 г, 0,46 моль) в диэтиловом эфире (2 л) обрабатывали с помощью ZnCl_2 (1,0 н. в эфире) (555 мл, 0,56 моль) по каплям при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Тиометоксид натрия (49 г, 0,94 моль) добавляли при 0°C и реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 48 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 2 н. HCl на ледяной бане и затем раствор экстрагировали с помощью Et_2O (3×500 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (500 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении при 35°C с получением 4-хлор-2-(метилтио)-5-(трифторметил)пиримидина (100 г, выход 95%) в виде бесцветной жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,01 (s, 1H), 2,62 (s, 3H).

Общий способ для реакции замещения

Промежуточное соединение J-7: 4-(3-((2-(метилтио)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-он



Раствор 4-(3-аминопропил)-1,4-оксазепан-5-она гидрохлорида (H-VII-1, 3,0 г, 17,4 ммоль) в DMF (60 мл) обрабатывали с помощью DIEA (15,5 мл, 87,2 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 15 мин. Затем добавляли 4-хлор-2-(метилтио)-5-(трифторметил)пиримидин (L-I-2, 6,0 г, 26,2 ммоль) и перемешивание продолжали от 0°C до к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (120 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 40 до 50% EtOAc /гексан, 15 CV) с получением 4-(3-((2-(метилтио)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она (3,0 г, выход 47%) в виде желтой жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,25 (s, 1H), 7,52 (bs, 1H), 3,64 (m, 4H), 3,47 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,63 (t, $J=4,8$ Гц, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,68 (m, 2H); LC-MS (ESI) масса/заряд: 365,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

С применением общего способа для получения промежуточного соединения J-7 получали следующие промежуточные соединения в табл. F.

Таблица F

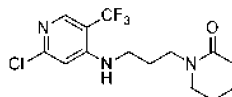
Промежуточное соединение	Структура	Выход (%)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ	LC-MS (масса/заряд: (M+H ⁺))
K-1		31	Данные ЯМР отсутствуют	323,2
K-2		82	7,69 (s, 1H), 7,51 (t, J=5,9 Гц, 1H), 3,34 (t, J=6,4 Гц, 3H), 3,24 (m, 2H), 2,22 (t, J =6,3 Гц, 2H), 1,68-1,73 (m, 6H), 1,46-1,56 (m, 2H), 0,86-0,90 (m, 2H), 0,54 (m, 2H).	309,2
K-3		47	7,69 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,29 (m, 4H), 1,94 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,48 (m, 1H), 0,89 (m, 2H), 0,56 (m, 2H).	311,3
K-4		42	7,69 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 3,66 (m, 4H), 3,56 (brs, 2H), 3,35 (m, 4H), 2,64 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,50 (m, 1H), 0,88 (m, 2H), 0,56 (m, 2H).	325,3
K-5		51	7,70 (s, 1H), 7,45 (brs, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,76 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,37 (m, 4H), 1,85 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,51 (m, 1H), 0,89 (m, 2H), 0,55 (m, 2H).	325,1
K-6		37	8,15 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 1,72 (m, 6H).	303,20
K-7		64	8,15 (s, 1H), 7,90 (brs, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,27 (m, 4H), 1,94 (m, 2H), 1,77 (m, 2H).	305,2
K-8		47	8,20 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,36 (m, 4H), 1,84 (m, 2H), 1,72 (m, 2H).	319,1
K-9		51	8,15 (s, 1H), 7,91 (brs, 1H), 3,65 (m, 4H), 3,48 (m, 2H), 3,35 (m, 4H), 2,63 (m, 2H), 1,66 (m, 2H).	319,0

K-10		39	8,23 (s, 1H), 7,58 (brs, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,71 (m, 6H).	347,1
K-11		56	8,23 (s, 1H), 7,72 (brs, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,28 (m, 4H), 1,95 (m, 2H), 1,76 (m, 2H).	349,0
K-12		48	8,23 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,33 (m, 4H), 1,83 (m, 2H), 1,71 (m, 2H).	363,0
K-13		50	8,23 (s, 1H), 7,74 (brs, 1H), 3,66 (brs, 4H), 3,48 (m, 2H), 3,34 (m, 4H), 2,63 (m, 2H), 1,67 (m, 2H).	363,2
J-1		100	7,53 (t, J=5,7 Гц, 1H), 3,40 (q, J=6,5 Гц, 2H), 3,34 (t, J=7,0 Гц, 2H), 3,19 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,21 (t, J=8,1 Гц, 2H), 1,91 (p, J=7,5 Гц, 2H), 1,71 (m, 2H).	335,2
J-2		91	8,24 (s, 1H), 7,58 (t, J=5,8 Гц, 1H), 3,40 (q, J=6,5 Гц, 2H), 3,21-3,28 (m, 4 H), 2,46 (s, 3H), 2,21 (t, J=6,2 Гц, 2H), 1,65-1,75 (m, 6H).	349,2
J-3		65	8,25 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,51 (t, J=5,8 Гц, 1H), 4,15 (t, J=5,3 Гц, 2H), 3,44 (q, J=6,6 Гц, 2H), 3,22-3,27 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 1,89-1,95 (m, 2H), 1,73-1,80 (m, 2H).	351,2
J-4		77	8,25 (s, 1H), 1,54 (t, J=5,2 Гц, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,82 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,44 (q, 2H), 3,34 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 1,77 (m, 2H).	351,1
J-5		65	8,26 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,34 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,43 (m, 2H), 1,66 (m, 4H), 1,52 (m, 4H).	363,2

J-6		64	8,25 (s, 1H), 7,52 (brs, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,75 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,82 (m, 2H), 1,72 (m, 2H).	365,3
J-7		47	8,25 (s, 1H), 7,52 (bs, 1H), 3,64 (m, 4H), 3,47 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 2,63 (t, J=4,8 Гц, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,68 (m, 2H).	365,3
J-8		89	8,25 (s, 1H), 7,51 (t, J=5,8 Гц, 1H), 3,64 (m, 4H), 3,46 (m, 2H), 3,42 (q, J=6,5 Гц, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,68 (m, 2H).	322,2
J-A		81	8,26 (s, 1H), 7,53 (t, J=5,7 Гц, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,17 (s, 6H).	349,2
J-B		Неочищено е вещес тво	Данные отсутствуют	ЯМР 379,2
J-C		Неочищено е вещес тво	Данные отсутствуют	ЯМР 393,2

Общий способ осуществления реакции сочетания с помощью Pd

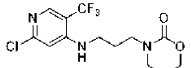
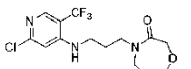
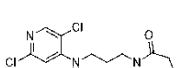
Промежуточное соединение М-1: 4-(3-((2-(метилтио)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-он



Раствор 1-(3-аминопропил)пиперидин-2-она гидрохлорида (Н-III-1, 9,0 г, 29,3 ммоль) и 2-хлор-4-йод-5-(трифторметил)пиридина (6,19 г, 32,2 ммоль) в толуоле (180 мл) обрабатывали карбонатом цезия (23,9 г, 73,2 ммоль). Смесь продували с помощью Ag в течение 15 мин. Затем добавляли PdCl₂(dppf) DCM (2,39 г, 2,93 ммоль) и смесь продували с помощью Ag в течение дополнительных 5 мин. Герметичную пробирку закупоривали и традиционно нагревали на предварительно нагретой масляной бане при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., выливали в воду (100 мл). Раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 40 до 45% EtOAc/гексан, 12 CV) с получением 1-(3-((2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она (2,6 г, выход 26%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,18 (s, 1H), 6,98 (t, J=6 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,29 (m, 2H), 3,15 (m, 4H), 2,22 (t, J=6,4 Гц, 2H), 1,67 (m, 6H); LC-MS (ESI) масса/заряд: 336,1 (M+H⁺).

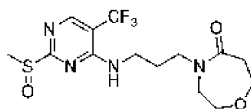
С применением общего способа для получения промежуточного соединения М-1 получали следующие промежуточные соединения в табл. G.

Таблица G

Промежуточное соединение	Структура	Выход (%)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ	LC-MS (масса/заряд: (M+H ⁺))
M-2		26	8,18 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,87 (brs, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,25 (m, 6H), 1,92 (m, 2H), 1,72 (m, 2H).	338,2
M-3		27	8,18 (s, 1H), 6,90 (brs, 2H), 3,64 (brs, 4H), 3,48 (m, 2H), 3,26 (m, 4H), 2,63 (m, 2H), 1,63 (m, 2H).	351,1
M-4		19	7,99 (s, 1H), 6,75 (s, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,49 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,94 (brs, 2H), 1,65 (m, 2H).	318,2

Общий способ окисления до сульфинильных промежуточных соединений

Промежуточное соединение J-14: 4-(3-((2-(метилсульфинил)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-он



В раствор 4-(3-((2-(метилтио)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она (J-7, 3,0 г, 8,2 ммоль) в DCM (60 мл) при 0°C добавляли m-CPBA (2,0 г, 11,5 ммоль) и перемешивали при температуре от 0°C до комнатной температуры в течение 3 ч. Реакционную смесь промывали насыщенным водн. раствором бикарбоната натрия (2×90 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением смеси 4-(3-((2-(метилсульфинил)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она и 4-(3-((2-(метилсульфонил)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)-1,4-оксазепан-5-она (3,0 г, 95%, 9:1) в виде светло-желтого полутвердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,59 (s, 1H), 7,94 (brs, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,45 (m, 4H), 3,36 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,63 (m, 2H), 1,70 (m, 2H); LC-MS (ESI) масса/заряд: 381,3 (M+H⁺).

С применением общего способа для получения промежуточного соединения J-14 получали следующие промежуточные соединения в табл. H.

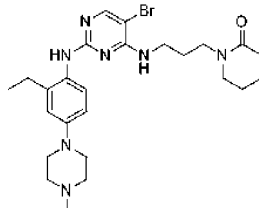
Таблица Н

Промежуточное соединение	Структура	Выход (%)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ	LC-MS (масса/заряд: (M+H ⁺))
J-8-A		90	8,58 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,22 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,71 (m, 2H).	351,2
J-9		96	8,58 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,23 (m, 2H), 1,73 (m, 6H).	365,3
J-10		92	8,58 (s, 1H), 7,99 (brs, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,26 (m, 4H), 2,83 (s, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,78 (m, 2H).	367,2
J-11		96	8,59 (s, 1H), 8,00 (brs, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,35 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 1,79 (m, 2H).	367,1
J-12		83	8,58 (s, 1H), 8,02 (brs, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,34 (m, 4H), 2,83 (s, 3H), 2,43 (m, 2H), 1,69 (m, 4H), 1,56 (m, 4H).	379,4
J-13		96	8,58 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,48 (m, 4H), 3,34 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,77 (m, 2H), 1,73 (m, 2H).	381,3
J-14		95	8,59 (s, 1H), 7,94 (brs, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,45 (m, 4H), 3,36 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,63 (m, 2H), 1,70 (m, 2H).	381,3
J-15		100	Данные ЯМР отсутствуют	338,2
J-16		Неочищенное вещество	Данные ЯМР отсутствуют	365,2
J-17		Неочищенное вещество	Данные ЯМР отсутствуют	395,2
J-18		Неочищенное вещество	Данные ЯМР отсутствуют	409,2

Иллюстративные соединения. С применением способов, описанных выше, получали следующие соединения формулы I-A и формулы I-B. Иллюстративные соединения формулы I-A и формулы I-B показаны ниже в таблице I. Иллюстративные способы получения соединений также представлены ниже.

Общий способ I. Реакция замещения

Пример 23. 1-(3-((5-Бром-2-((2-этил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-он

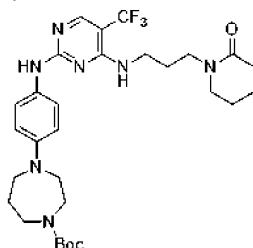


Раствор 1-(3-((5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она (K-10, 4,0 г, 11,6 ммоль) в 2-бутаноле (80 мл) при к. т. обрабатывали 2-этил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)анилином (D-I-11, 2,53 г, 11,6 ммоль). Реакционную смесь обрабатывали с помощью 4 н. HCl в 1,4-диоксане (3,5 мл, 13,9 ммоль) и перемешивали при 95°C в течение 72 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и затем повышали основность с помощью насыщ. водного раствора NaHCO₃. Раствор экстрагировали с помощью DCM

(3×50 мл) и объединенные органические вещества высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 4 до 5% MeOH/DCM, 10 CV). Продукт растворяли в DCM (200 мл) и добавляли смолу QuadraSil-MP (вес/вес) для удаления остаточного палладия. Раствор перемешивали в течение 4 ч и фильтровали. Фильтрат выпаривали с получением 1-(3-((5-бром-2-((2-этил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она (1,70 г, выход 28%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,09 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,13 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 3,21 (m, 4H), 3,14 (m, 2H), 3,07 (m, 5H), 2,43 (m, 5H), 2,21 (s, 5H), 1,67 (s, 4H), 1,61 (m, 2H), 1,05 (t, J=7,4 Гц, 3H); LC-MS (ESI) масса/заряд: 530,3 (M+H⁺).

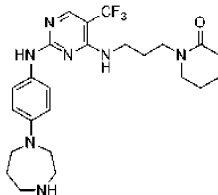
Общий способ J. Реакция замещения

трет-Бутил-4-(4-((4-((3-(2-оксопиперидин-1-ил)пропил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)-1,4-дiazепан-1-карбоксил



Раствор трет-бутил-4-(4-аминофенил)-1,4-дiazепан-1-карбоксилата (D-I-12, 0,21 г, 0,57 ммоль) и 1-(3-((2-(метилсульфинил)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она (J-9, 0,17 г, 0,57 ммоль) в DMF (3,0 мл) герметично закупоривали и нагревали при 90°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали и неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 4% MeOH/DCM, 12 CV) с получением продукта трет-бутил-4-(4-((4-((3-(2-оксопиперидин-1-ил)пропил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)-1,4-дiazепан-1-карбоксилата (0,20 г, выход 60%). LC-MS (ESI) масса/заряд: 592,4 (M+H⁺). Общий способ K. Удаление защитной Вос-группы фрагментов R⁴.

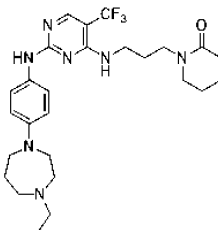
Пример 9. 1-(3-((2-((4-(1,4-Дiazепан-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-он



Раствор трет-бутил-4-(4-((4-((3-(2-оксопиперидин-1-ил)пропил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)-1,4-дiazепан-1-карбоксилата (0,20 г, 0,34 ммоль) в DCM (3 мл) обрабатывали с помощью 4 н. HCl в 1,4-диоксане (1,0 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Раствор концентрировали и остаток растворяли в воде (1,0 мл) и ацетонитриле (1 мл), замораживали и лиофилизировали с получением 1-(3-((2-((4-(1,4-дiazепан-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она гидрохлорида (0,12 г, выход 67%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,23 (brs, 1H), 8,27 (s, 1H, FA), 8,08 (s, 1H), 7,47 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,67 (d, J=8,5 Гц, 2H), 3,51 (t, J=5,0 Гц, 2H), 3,47 (t, J=6,2 Гц, 3H), 3,34-3,37 (m, 3H), 3,30 (t, J=6,9 Гц, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,98 (t, J=4,9 Гц, 2H), 2,80 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,21 (t, J=6,0 Гц, 2H), 1,87-1,90 (m, 2H), 1,69-1,75 (m, 7H); LC-MS (ESI) масса/заряд: 492,4 (M+H⁺).

Общий способ L. Восстановительное алкилирование фрагментов R⁴

Пример 10. 1-(3-((2-((4-(4-Этил-1,4-дiazепан-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-он

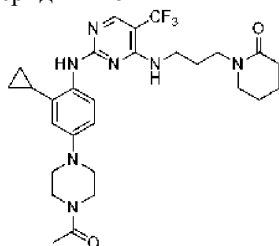


Раствор 1-(3-((2-((4-(1,4-дiazепан-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она (9, 0,10 г, 0,20 ммоль) в метаноле (0,5 мл) обрабатывали ацетальдегидом (0,1 мл, 1,8 ммоль) и уксусной кислотой (2 капли). Добавляли цианоборгидрид натрия (0,026 г, 0,41 ммоль) и

смесь перемешивали при к.т. в течение 6 ч. Раствор обрабатывали соевым раствором и затем экстрагировали с помощью EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические вещества высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали посредством обращенно-фазовой колоночной хроматографии (от 0 до 20% CH₃CN/H₂O (0,1% FA), 15 CV) с получением 1-(3-((2-((4-(4-этил-1,4-дiazепан-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она (56 мг, выход 49%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,21 (brs, 1H), 8,17 (s, 1H, FA), 8,08 (s, 1H), 7,45 (d, J=8,3 Гц, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,63 (d, J=8,7 Гц, 2H), 3,47 (t, J=4,9 Гц, 3H), 3,36-3,42 (m, 5H), 3,30 (t, J=6,9 Гц, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,72 (t, J=4,7 Гц, 2H), 2,53-2,56 (m, 4H), 2,21 (t, J=5,9 Гц, 2H), 1,83-1,88 (m, 2H), 1,68-1,73 (m, 7H), 0,98 (t, J=7,1 Гц, 3H); MS (ESI) масса/заряд: 520,4 (M+H⁺).

Общий способ ацилирования фрагментов R⁴

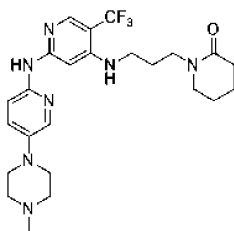
Пример 36. 1-(3-((2-((4-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)-2-циклопропилфенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-он



Раствор 1-(3-((2-((2-циклопропил-4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она (34, 0,21 г, 0,40 ммоль) в 2,5 мл смеси 30% MeCN:вода обрабатывали ангидридом уксусной кислоты (1,0 экв.) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин и раствор разбавляли водой (15 мл). Раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл) и объединенные органические вещества промывали насыщ. раствором NaHCO₃ (15 мл). Органический слой высушивали с помощью MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (от 0 до 10% DCM/MeOH, 25 CV) с получением 1-(3-((2-((4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-циклопропилфенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она (0,13 г, выход 57%) в виде прозрачного стеклообразного твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,64 (brs, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,05 (brs, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,46 (s, 1H), 3,54 (d, 4H), 3,01-3,24 (m, 10 H), 2,18-2,19 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,91-1,96 (m, 1H), 1,61-1,67 (m, 6 H), 0,82 (d, 2H), 0,58 (d, 2H); LC-MS (ESI) масса/заряд: 560,4 (M+H⁺).

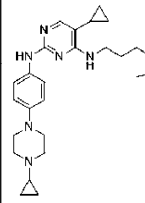
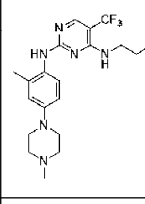
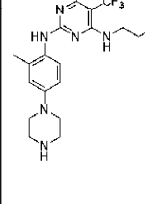
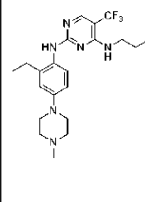
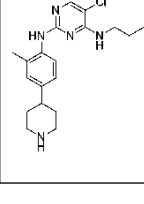
Общий способ М. Реакция сочетания, осуществляемая с помощью Pd

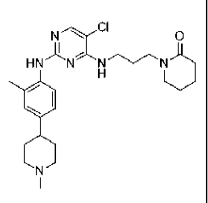
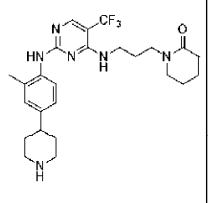
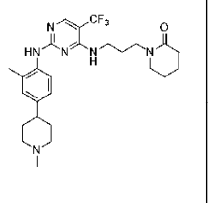
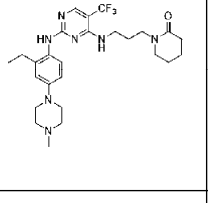
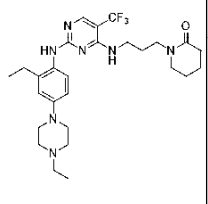
Пример 97. 1-(3-((2-((5-(4-Метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-он

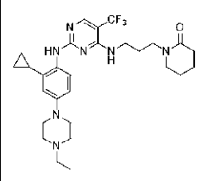
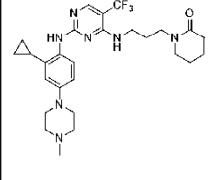
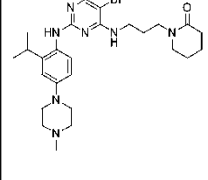
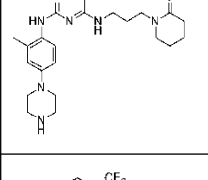
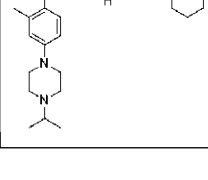


Смесь коммерчески доступного 5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-амина (0,13 г, 0,66 ммоль) и 1-(3-((2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она (M-1, 0,20 г, 0,60 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) обрабатывали карбонатом цезия (0,39 г, 1,2 ммоль). Раствор продували с помощью Ag и обрабатывали с помощью Pd₂(dba)₃ (0,055 г, 0,06 ммоль) и Xantphos (0,069 г, 0,12 ммоль). Смесь снова продували с помощью Ag, плотно закрывали и нагревали при 90°C в течение 15 ч. Смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью DCM (20 мл) и воды (10 мл). Черное твердое вещество отфильтровывали и затем фильтрат обрабатывали соевым раствором. Раствор экстрагировали дополнительным количеством DCM (3×25 мл). Объединенные органические вещества высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(3-((2-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-(трифторметил)пиридин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она (0,18 г, выход 57%) в виде оранжевого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,35 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,90 (d, J=3,0 Гц, 1H), 7,55 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,37 (dd, J=9,1 и 3,1 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,19-6,21 (m, 1H), 3,31-3,35 (m, 2H), 3,22-3,26 (m, 2H), 3,13 (q, J=6,5 Гц, 2H), 3,05-3,10 (m, 4H), 2,44-2,49 (m, 4H), 2,20-2,23 (m, 5H), 1,66-1,76 (m, 6H); LC-MS (ESI) масса/заряд: 492,2 (M+H⁺).

Таблица I. Иллюстративные соединения

Номер примера	Продукт	Способ	Выход (%)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ	LC-MS (масса/заряд: (M+H ⁺))
1		I	20	8,58 (1H, s), 8,14 (s, 1H), 7,56 (m, 3H), 6,89 (t, J=6,0 Гц, 1H), 6,81 (d, J=8,7 Гц, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,16 (t, 2H, J=7,2 Гц), 2,96 (d, J=5,3 Гц, 4H), 2,65 (t, J=4,8 Гц, 4H), 2,26 (t, J=7,8 Гц, 2H), 1,77 (t, J=7,8 Гц, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,16 (s, 6H), 0,80 (m, 2H), 0,43 (m, 4H), 0,32 (m, 2H).	504,4
2		J	20	8,32 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,20 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,77 (brs, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 3,26 (m, 4H), 3,13 (m, 6H), 2,56 (brs, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,64 (m, 2H).	492,4
3		J	22	9,72 (s, 1H), 9,24 (brs, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,89 (brs, 1H), 7,32 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,91 (brs, 1H), 6,86 (dd, J=2,4, 8,7 Гц, 1H), 3,41 (m, 4H), 3,32 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,21 (brs, 4H), 3,12 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,67 (m, 2H).	478,4
4		J	64	8,60 (brs, 1H), 8,02 (brs, 1H), 7,09 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,76 (brs, 1H), 6,72 (dd, J=2,5 и 8,5 Гц, 1H), 3,21 (brs, 4H), 3,09 (brs, 6H), 2,49 (m, 2H), 2,44 (m, 4H), 2,19 (m, 5H), 1,87 (m, 2H), 1,57 (brs, 2H), 1,05 (t, J=7,4 Гц, 3H).	506,4
5		I и К	47	8,32 (s, 1H, FA), 8,20 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,44 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,06 (t, J=6,1 Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,97 (m, 1H), 3,24-3,32 (m, 6H), 3,18 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,86 (m, 2H).	457,4

				1,76 (m, 2H), 1,67 (m, 6H).	
6		I	65	8,20 (brs, 1H, FA), 8,16 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,40 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,04 (t, J=6,1 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 3,24-3,30 (m, 4H), 3,17 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,29 (m, 3H), 2,13-2,20 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 1,6-1,8 (m, 10H).	471,4
7		J и К	80	8,74 (s, 1H), 8,32 (s, 1H, FA), 8,06 (s, 1H), 7,36 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,9-7,1 (m, 2H), 3,19-3,32 (m, 6H), 3,15 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,18-2,20 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,86 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,60-1,70 (m, 6H).	491,4
8		J	42	8,71 (s, 1H), 8,20 (s, 1H, FA), 8,05 (s, 1H), 7,33 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,03 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,00 (m, 1H), 3,19-3,25 (m, 4H), 3,15 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,44 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,1-2,2 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 1,6-1,8 (m, 10H).	505,4
11		J	7	8,60 (s, 1H), 8,34 (s, 1H, FA), 8,01 (s, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,70 (m, 1H), 3,1-3,4 (brm, 6H), 3,09 (m, 2H), 2,50 (m, 3H), 2,44 (m, 5H), 2,21 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,65 (brm, 4H), 1,54 (brm, 2H), 1,06 (t, J=7,4 Гц, 3H).	520,4
12		J, К и L	5	8,60 (brs, 1H), 8,01 (brs, 1H), 7,10 (brm, 1H), 6,95 (t, 1H, J=5,8 Гц), 6,76 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 3,19 (brs, 4H), 3,05-3,10 (m, 6H), 2,50 (m, 4H), 2,48 (m, 6H), 2,33-2,37 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,66 (brm, 4H), 1,58 (brm, 2H), 1,06 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,01 (t, J=7,2 Гц, 3H).	534,4

13		J, K и L	20	8,57 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,24 (brm, 1H), 6,98 (d, J=6,3 Гц, 1H), 6,71 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,22 (brm, 4H), 3,12 (brm, 2H), 3,09 (brm, 4H), 2,41 (brm, 4H), 2,35 (brm, 3H), 2,18-2,19 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,66 (brm, 4H), 1,60 (brm, 2H), 1,02 (brm, 3H), 0,81 (m, 2H), 0,57 (m, 2H).	546,4
14		J	29	8,57 (s, 1H), 8,17 (s, 1H, FA), 8,03 (s, 1H), 7,24 (brm, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,42 (d, J=2,7 Гц, 1H), 3,12-3,24 (m, 10H), 3,06 (t, J=4,8 Гц, 4H), 2,43 (m, 4H), 2,18-2,20 (m, 5H), 1,94 (m, 1H), 1,66 (brm, 4H), 1,60 (brm, 2H), 0,81 (m, 2H), 0,56 (m, 2H).	578,4
15		I	6	8,10 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,03 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,70 (dd, J=2,2 и 8,6 Гц, 1H), 3,19 (m, 4H), 3,09 (m, 7H), 2,45 (brs, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,19 (m, 2H), 1,67 (brs, 4H), 1,59 (m, 2H), 1,09 (d, J=6,8 Гц, 6H).	544,4 546,4
16		J	68	10,18 (brs, 1H), 9,26 (brs, 2H), 8,50 (brs, 1H), 7,32 (t, J=8,56 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,89 (d, J=8,56 Гц, 1H), 3,38 (brs, 4H), 3,20 (brs, 10H), 2,21 (brs, 5H), 1,63 (brs, 6H).	492,4
17		J, K и L	26	8,62 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,17 (brs, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,75 (m, 2H), 3,21 (brs, 4H), 3,14 (brs, 2H), 3,06 (brm, 4H), 2,55 (m, 2H), 2,20 (brm, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,63 (m, 7H), 1,19 (brm, 2H), 1,00 (brm, 6H).	534,5

18		J	43	8,60 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,13-7,20 (m, 1H), 6,97 (t, J=5,8 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,72 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,61 (t, J=4,9 Гц, 1H), 4,51 (t, J=4,9 Гц, 1H), 3,11-3,25 (m, 6H), 3,06-3,10 (m, 4H), 2,68 (t, J=4,9 Гц, 1H), 2,62 (t, J=4,9 Гц, 1H), 2,57 (t, J=4,7 Гц, 4H), 2,19-2,20 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,59-1,66 (m, 6H).	538,4
19		J, К и L	26	8,61 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,16 (d, J=7,0 Гц, 1H), 6,98 (brs, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,72 (d, J=8,4 Гц, 1H), 3,20 (brs, 4H), 3,14 (brs, 2H), 3,08 (brs, 4H), 2,49 (m, 4H), 2,34 (m, 2H), 2,19 (brs, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,63 (m, 6H), 1,02 (t, J=7,0 Гц, 3H).	520,5
20		J	30	8,60 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,16 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,96 (brs, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,72 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,20 (brs, 4H), 3,14 (brs, 2H), 3,08 (brs, 4H), 2,43 (brs, 4H), 2,20 (brs, 5H), 2,13 (s, 3H), 1,63 (m, 6H).	506,4
21		J, К и L	12	8,30 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,20 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,71 (m, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,15 (m, 2H), 3,10 (brs, 4H), 2,81 (m, 1H), 2,41 (brs, 4H), 2,20 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,66 (m, 8H).	546,5
22		J, К и L	19	8,61 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,15 (brs, 1H), 6,97 (brs, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,71 (d, J=7,8 Гц, 1H), 3,21 (m, 5H), 3,04 (brs, 4H), 2,65 (brs, 4H), 2,19 (brs, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,67 (m, 8H), 0,42 (m, 2H), 0,33 (m, 2H).	532,4

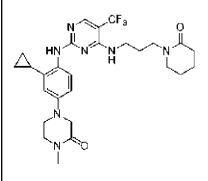
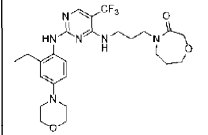
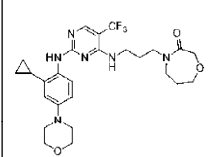
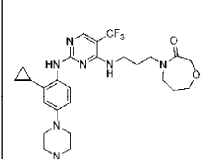
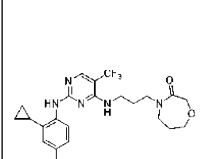
24		J	16	8,52 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,11 (brs, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,47 (d, J=6,8 Гц, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,46 (brs, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,17 (m, 8H), 2,58 (brs, 2H), 2,43 (brs, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,19 (s, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,58 (m, 6H), 0,79 (m, 2H), 0,54 (m, 2H).	546,6
25		J	72	8,67 (brs, 1H), 8,12 (s, 1H, FA), 8,03 (brs, 1H), 7,23 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,91 (brm, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,79 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,13 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,10-3,40 (m, 14H), 2,76 (brs, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,87-1,92 (m, 2H), 1,62-1,69 (brm, 2H).	508,2
26		I	6	8,02 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,35 (d, J=8,72 Гц, 1H), 6,86 (t, J=5,76 Гц, 1H), 6,71 (dd, J=2,5 и 8,7 Гц, 1H), 6,44 (d, J=2,4 Гц, 1H), 3,25 (m, 4H), 3,15 (m, 2H), 3,05 (brs, 4H), 2,44 (brs, 4H), 2,20 (m, 5H), 1,94 (m, 1H), 1,65 (m, 6H), 0,82 (m, 2H), 0,56 (m, 2H).	544,3 546,3
27		I	13	8,02 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,35 (d, J=8,72 Гц, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,70 (dd, J=2,5 и 8,8 Гц, 1H), 6,44 (d, J=2,44 Гц, 1H), 3,24 (m, 4H), 3,15 (m, 2H), 3,04 (brs, 4H), 2,42 (brs, 4H), 2,42 (m, 5H), 1,94 (m, 1H), 1,66 (m, 6H), 0,82 (m, 2H), 0,56 (m, 2H).	498,4
28		J	18	8,30 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,08 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,80 (d, J=2,6 Гц, 1H), 6,72 (dd, J=2,6 и 8,6 Гц, 1H), 6,66 (m, 1H), 3,23 (m, 4H), 3,12 (brs, 8H), 2,50 (m, 3H), 2,39 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 1,69 (t, J=3,4 Гц, 4H), 1,59 (t, J=6,8 Гц, 2H), 1,13 (d, J=6,8 Гц, 6H), 1,04 (t, J=7,1 Гц, 3H).	548,5

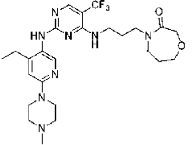
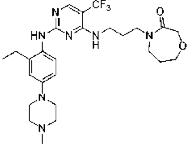
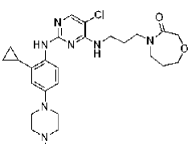
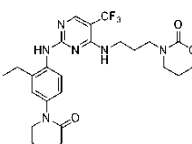
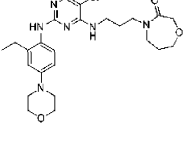
29		I	10	8,08 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,03 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,94 (t, J=5,7 Гц, 1H), 6,78 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,69 (dd, J=2,4 и 8,6 Гц, 1H), 3,16 (m, 14H), 2,35 (m, 2H), 2,19 (d, J=5,8 Гц, 2H), 1,8 (m, 1H), 1,62 (m, 6H), 1,09 (d, J=6,8 Гц, 6H), 1,03 (t, J=7,1 Гц, 3H).	514,5
30		I	9	8,09 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,03 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,78 (brs, 2H), 6,67 (dd, J=8,5 и 16,6 Гц, 1H), 3,15 (m, 14H), 2,47 (m, 1H), 2,36 (q, 2H), 2,19 (brs, 2H), 1,62 (m, 6H), 1,09 (d, J=6,8 Гц, 6H), 1,03 (t, J=7,0 Гц, 3H).	558,4 560,4
31		J, К и L	6	8,24 (brs, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,05 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,69 (brs, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,50 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,23 (m, 4H), 3,09 (m, 4H), 2,68 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,64 (m, 6H), 1,08 (t, J=7,4 Гц, 3H).	534,4
32		I	50	11,4 (brs, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,19 (brs, 1H), 7,30 (brs, 1H), 6,86-6,90 (m, 2H), 3,81 (d, J=11,3 Гц, 2H), 3,43 (d, J=10,4 Гц, 2H), 3,2-3,05 (m, 10 H), 2,75 (d, J=4,4 Гц, 3H), 2,54 (d, J=8,6 Гц, 2H), 2,15 (s, 2H), 1,63 (s, 6 H), 1,08 (t, J=7,5 Гц, 3H).	486,2
33		J	11	8,30 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,08 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,80 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,72 (dd, J=2,5 и 8,6 Гц, 1H), 6,66 (brs, 1H), 3,24 (m, 5H), 3,14 (m, 8H), 2,50 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,69 (m, 4H), 1,61 (m, 2H), 1,13 (d, J=6,8 Гц, 6H).	534,5

34		I и К	49	8,59 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,72 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,10-3,25 (m, 7H), 3,06 (t, 4H), 2,93 (m, 4H), 2,18 (m, 2H), 1,91-1,95 (m, 1H), 1,59-1,70 (m, 6H), 0,81 (m, 2H), 0,57 (m, 2H).	518,2
35		I	39	8,63 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,45 (d, J=14,4 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,55 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,28 (s, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,01 (brs, 4H), 2,19 (m, 2H), 1,92-1,98 (m, 1H), 1,66 (m, 6H), 0,85 (m, 2H), 0,57 (m, 2H).	550,2
37		J и К	48	10,3 (brs, 1H), 9,37 (brs, 1H), 8,49 (brs, 1H), 7,37 (brs, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,89 (d, J=9,0 Гц, 1H), 4,09-4,15 (m, 2H), 3,55 (brs, 4H), 3,35-3,42 (m, 4H), 3,08-3,23 (m, 6H), 2,22 (s, 3H), 1,85-1,92 (m, 2H), 1,62-1,73 (brm, 2H).	494,2
38		J	30	8,60 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,25 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,98 (d, J=5,6 Гц, 1H), 6,73 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,44 (d, J=2,0 Гц, 1H), 3,23 (brs, 6H), 3,12 (brs, 4H), 2,59 (brs, 4H), 2,39 (d, J=9,6 Гц, 2H), 2,33 (brs, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,58 (m, 8H), 0,81 (m, 2H), 0,59 (m, 2H).	546,5
39		J	29	8,67 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,15 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,76-6,81 (m, 2H), 4,12 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,25-3,38 (m, 7H), 3,13 (brs, 4H), 2,97 (brs, 4H), 2,51-2,59 (m, 4H), 1,88 (t, J=6,1 Гц, 2H), 1,63 (brs, 2H), 1,06 (t, J=7,5 Гц, 3H).	522,4
40		I	12	8,05 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,34 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,71 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,17 (brs, 4H), 3,04 (brs, 4H).	544,5

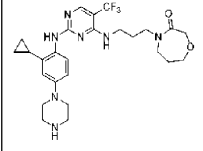
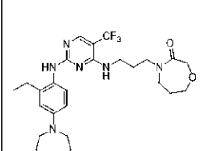
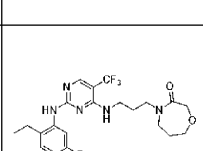
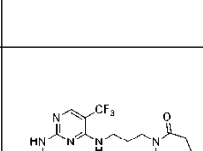
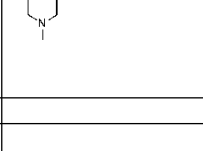
				2,42 (brs, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,69 (brs, 2H), 1,03 (m, 1H), 0,82 (m, 2H), 0,57 (m, 2H).	
41		J	13	8,25 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,34 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,73 (dd, J=2,6 и 8,7 Гц, 1H), 6,65 (brs, 1H), 6,49 (d, J=2,5 Гц, 1H), 4,13 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,33 (q, J=6,4 Гц, 2H), 3,19 (m, 4H), 3,09 (m, 4H), 2,45 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,92 (m, 3H), 1,71 (m, 2H), 0,84 (m, 2H), 0,59 (m, 2H).	534,2
41		J	44	10,6 (brs, 1H), 7,32 (brs, 1H), 6,84 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,79-3,82 (m, 2H), 3,48-3,45 (m, 2H), 3,30 (brs, 2H), 2,99-3,14 (m, 8H), 2,80 (s, 3H), 1,87-1,94 (m, 4H), 1,68 (brs, 1H), 0,87 (m, 2H), 0,65 (m, 2H).	534,2
42		J	6	8,58 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,73 (dd, J=8,8 и 2,7 Гц, 1H), 6,43 (d, J=2,7 Гц, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,69 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,13 (s, 4H), 3,02 (d, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,70-2,07 (brm, 11H), 1,35 (m, 1H), 0,81 (m, 2H), 0,57 (m, 2H).	560,3
43		I	7	8,08 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,13 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,74 (d, J=2,3 Гц, 1H), 6,71 (dd, J=2,5 и 8,6 Гц, 1H), 4,12 (t, J=5,1 Гц, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,16 (m, 4H), 3,07 (m, 4H), 2,52 (m, 2H), 2,43 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,88 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,05 (t, J=7,2 Гц, 3H).	488,2
44		I	9	7,83 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,20 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,75 (d, J=2,6 Гц, 1H), 6,71 (dd, J=2,7 и 8,6 Гц, 1H), 6,49 (m, 1H), 4,14 (t, J=5,3 Гц, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,21 (m, 4H), 3,11 (m, 4H), 2,56 (m,	532,2 534,2

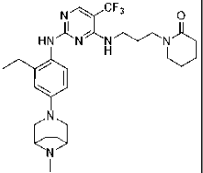
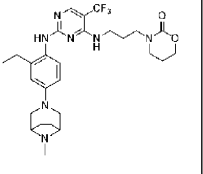
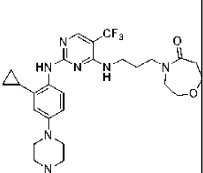
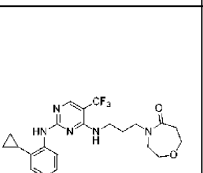

				2H), 2,46 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,93 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,10 (t, J=7,5 Гц, 3H).	
45		I	11	7,71 (brs, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,24 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,72 (m, 3H), 4,13 (m, 2H), 3,3 (m, 4H), 3,21 (m, 4H), 3,09 (brs, 4H), 2,53 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,38 (m, 1H), 1,06 (t, J=8,6 Гц, 3H), 0,77 (m, 2H), 0,39 (m, 2H).	494,5
46		J и К	49	10,1 (brs, 1H), 9,28 (brs, 2H), 8,36 (brs, 1H), 7,31 (brs, 1H), 6,88-6,92 (m, 2H), 4,12 (brs, 2H), 2,96-3,46 (m, 12H), 2,52-2,61 (m, 2H), 2,50-2,52 (m, 2H), 1,88 (s, 2H), 1,69 (brs, 2H), 1,11 (t, J=7,5 Гц, 3H).	508,2
47		J	52	8,25 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,33 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,73 (dd, J=2,6 и 8,7 Гц, 1H), 6,68 (brs, 1H), 6,49 (d, J=2,4 Гц, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,79 (t, J=5,0 Гц, 2H), 3,25 (m, 6H), 3,08 (m, 4H), 2,46 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,71 (m, 2H), 0,84 (m, 2H), 0,58 (m, 2H).	534,3
47		J	55	10,5 (brs, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,40 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,00 (brs, 1H), 6,81 (dd, J=2,6 и 8,6 Гц, 1H), 6,56 (d, J=2,6 Гц, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,74 (brs, 2H), 3,46 (brs, 6H), 3,33 (m, 2H), 3,28 (m, 4H), 2,82 (s, 3H), 1,96 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 0,87 (m, 2H), 0,63 (m, 2H).	534,3
48		J	24	8,66 (brs, 1H), 8,01 (brs, 1H), 7,06 (brs, 2H), 6,40-6,43 (m, 2H), 3,51-3,56 (m, 2H), 3,25-3,48 (m, 7H), 3,0-3,2 (brm, 4H), 2,32-2,38 (m, 1H), 2,17-2,24 (m, 3H), 1,57-1,66 (m, 6H), 1,06 (t, J=7,5 Гц, 3H).	516,2

49		J	33	8,62 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,27 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,01 (brs, 1H), 6,73 (dd, J=2,2, 8,6 Гц, 1H), 6,43 (d, J=2,0 Гц, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,41 (brs, 4H), 3,20 (m, 4H), 3,07 (brs, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,19 (brs, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,61 (brs, 6H), 0,82 (m, 2H), 0,61 (m, 2H).	546,5
50		J	36	8,62 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,74 (m, 6H), 3,35 (brm, 2H), 3,20 (brm, 4H), 3,06 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 1,76 (brm, 2H), 1,57 (brm, 2H), 1,06 (t, J=7,5 Гц, 3H).	523,4
51		J	48	8,59 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,94 (brm, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,44 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,74 (m, 6H), 3,36 (brm, 2H), 3,23 (brm, 4H), 3,05 (m, 4H), 1,96 (m, 1H), 1,76 (brm, 2H), 1,60 (brm, 2H), 0,82 (m, 2H), 0,60 (m, 2H).	535,4
52		J	37	8,57 (s, 1H), 8,18 (s, 1H, FA), 8,04 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,2-3,7 (m, 6H), 3,20 (brm, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,44 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,95 (m, 1H), 1,75 (brm, 2H), 1,60 (brm, 2H), 0,82 (m, 2H), 0,59 (m, 2H).	594,4
52		J	36	11,1 (brs, 1H), 10,23 (brs, 1H), 8,46 (brs, 1H), 7,36 (brs, 1H), 6,87 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,83 (d, J=8,8 Гц, 2H), 3,70-3,76 (m, 2H), 3,09-3,45 (br m, 12H), 2,78 (d, J=4,4 Гц, 3H), 1,93 (brs, 1H), 1,75 (s, 2H), 1,63 (brs, 2H), 0,90 (m, 2H), 0,69 (m, 2H).	594,4

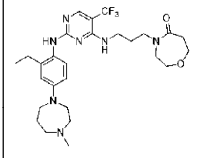
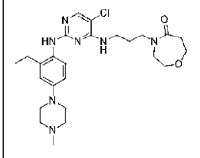
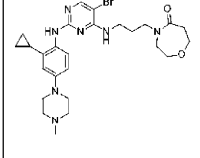
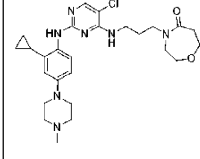
53		J	7	10,6 (brs, 1H), 9,69 (brs, 1H), 8,10 (brs, 3H), 6,93 (s, 1H), 4,39 (d, J=13,7 Гц, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,75 (d, J=5,0 Гц, 2H), 3,49 (d, J=11,3 Гц, 2H), 3,40 (brs, 2H), 3,24 (m, 6H), 3,07 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,54 (m, 2H), 1,77 (brs, 2H), 1,59 (brs, 2H), 1,12 (t, J=7,5 Гц, 3H).	537,55
54		J	53	8,60 (s, 1H), 8,17 (s, 1H, FA), 8,01 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,40 (brm, 2H), 3,20 (brm, 4H), 3,06 (m, 4H), 2,4-2,6 (m, 6H), 2,21 (s, 3H), 1,75 (brm, 2H), 1,57 (brm, 2H), 1,07 (t, J=7,5 Гц, 3H).	536,4
55		I	32	10,6 (brs, 1H), 8,19 (brs, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,42 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,13 (brs, 1H), 6,77 (dd, J=2,3 и 8,7 Гц, 1H), 6,51 (d, J=2,1 Гц, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,74 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,32 (m, 3H), 3,28 (m, 5H), 3,01 (brs, 4H), 2,79 (s, 3H), 1,96 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 0,84 (m, 2H), 0,60 (m, 2H).	514,4
56		J	14	8,65 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,14 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,88 (brs, 1H), 6,77 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,42 (m, 4H), 3,30 (m, 2H), 3,14 (brs, 4H), 2,89 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 1,89 (d, J=7,2 Гц, 2H), 1,63 (brs, 2H), 1,07 (t, J=7,2 Гц, 3H).	536,43
57		I	36	8,07 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,16 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,94 (t, J=5,9 Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,71-6,73 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,71-3,74 (m, 6H), 3,37-3,39 (m, 2H), 3,21-3,26 (m, 4H), 3,03-3,07 (m, 4H), 2,51-2,55 (m, 2H),	489,4

				1,74-1,77 (m, 2H), 1,59-1,65 (m, 2H), 1,06 (t, J=7,5 Гц, 3H).	
58		I	25	8,14 (s, 1H, FA), 8,05 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,14 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,93 (t, J=5,9 Гц, 1H), 6,75 (d, J=2,7 Гц, 1H), 6,71 (dd, J=8,7 и 2,7 Гц, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,73 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,37-3,39 (m, 2H), 3,21-3,25 (m, 4H), 3,08 (t, J=4,8 Гц, 4H), 2,51-2,52 (m, 2H), 2,47 (s, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,76 (t, J=5,6 Гц, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,05 (t, J=7,5 Гц, 3H).	502,4
59		I	40	8,02 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,38 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,00 (t, J=5,8 Гц, 1H), 6,72 (dd, J=8,8, 2,7 Гц, 1H), 6,46 (d, J=2,7 Гц, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,70-3,74 (m, 6H), 3,39-3,41 (m, 2H), 3,26 (q, J=7,0 Гц, 4H), 3,02 (t, J=4,6 Гц, 4H), 1,93 (m, 1H), 1,76 (t, J=5,6 Гц, 2H), 1,65 (p, J=6,9 Гц, 2H), 0,82 (m, 2H), 0,56 (m, 2H).	502,4
60		J	29	8,61 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,03 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,80 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,71 (dd, J=2,4 и 8,7 Гц, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,19 (brs, 4H), 3,10 (brs, 6H), 2,92 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 1,90 (s, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,10 (d, J=6,9 Гц, 6H), 1,03 (t, J=7,1 Гц, 3H).	564,6
61		I	9	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ при НТ): 7,74 (brs, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,32 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,74 (dd, J=2,4, 8,6 Гц, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,75 (t, J=5,6 Гц, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,35 (m, 4H), 3,16 (m, 4H), 2,65 (m, 4H), 2,54 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,82 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,45 (m, 1H), 1,11 (t, J=7,4 Гц, 3H), 0,82 (m,	508,3

				2H), 0,46 (m, 2H).	
62		Ж И К	72	8,58 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,72 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,74 (m, 2H), 3,16 (d, 3H), 3,03 (m, 4H), 2,88 (s, 4H), 1,90-1,95 (m, 1H), 1,76 (s, 2H), 1,60 (s, 2H), 0,80 (m, 2H), 0,56 (m, 2H).	534,2
63		Ж, К И L	23	8,20 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,06 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,52 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,74 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,24 (m, 4H), 2,64 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,90 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,64 (q, J=6,4 Гц, 2H), 1,09 (t, J=7,5 Гц, 3H).	550,4
64		Ж	33	8,74 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,19 (d, J=14,2 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,82 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,20-3,42 (m, 7 H), 3,00 (s, 4H), 2,51-2,5 (m, 4H), 2,26 (brs, 3H), 1,76 (brs, 2H), 1,61 (brs, 2H), 1,05 (t, J=7,8 Гц, 3H).	554,2
65		Ж	30	8,61 (brs, 1H), 8,15 (s, 1H, FA), 8,03 (brs, 1H), 7,16 (brm, 1H), 6,92 (brm, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,72 (m, 1H), 3,57-3,63 (m, 4H), 3,32-3,40 (m, 3H), 3,17-3,28 (m, 3H), 3,08 (m, 4H), 2,57-2,65 (m, 2H), 2,42-2,52 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,55 (brm, 2H).	522,4
67		Ж	10	10,8 (brs, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,30 (brs, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,36 (m, 2H), 3,63 (m, 4H), 3,50 (m, 4H), 3,40 (m, 2H), 3,24 (m, 4H), 3,08 (brs, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,60 (m, 4H), 1,62 (m, 2H), 1,14 (t, J=7,5 Гц, 3H).	537,6

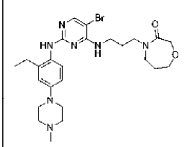
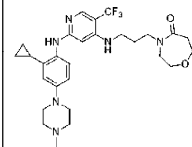
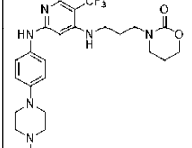
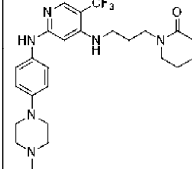
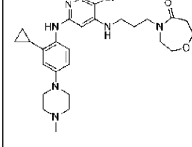
68		J	48	8,59 (s, 1 H), 7,99 (s, 1H), 7,07 (brs, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,64 (brs, 2H), 2,62-3,28 (m, 12H), 1,95-2,38 (s, 8H), 1,50-1,80 (m, 9H), 1,04 (t, J=7,5 Гц, 3H).	546,4
69		J	41	11,0 (brs, 1H), 10,10 (brs, 1H), 8,36 (brs, 1H), 7,30 (brd, J=16,6 Гц, 1H), 6,83 (t, J=10,0 Гц, 2H), 3,92-4,19 (m, 4H), 3,70 (brd, 2H), 3,05-3,54 (brm, 7 H), 2,72 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,56 (brs, 2H), 2,16-2,21 (m, 3H), 1,64-1,93 (brm, 6H), 1,10 (t, J=7,5 Гц, 3H).	548,3
70		J	18	11,2 (brs, 1H), 10,3 (brs, 1H), 8,52 (brs, 1H), 7,31 (brm, 1H), 6,88 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,78-3,87 (m, 2H), 3,0-3,7 (m, 16H), 2,78 (s, 3H), 2,55-2,64 (m, 2H), 1,88-1,97 (m, 1H), 1,5-1,7 (m, 2H), 0,90 (m, 2H), 0,70 (m, 2H).	548,4
71		J	56	8,59 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,26 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,92-6,93 (m, 1H), 6,72 (dd, J=8,8, 2,6 Гц, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,71 (t, J=4,5 Гц, 4H), 3,56-3,64 (m, 4H), 3,32-3,39 (m, 2H), 3,17-3,29 (m, 4H), 3,04 (t, J=4,5 Гц, 4H), 2,58-2,62 (m, 2H), 1,90-1,96 (m, 1H), 1,51-1,62 (m, 2H), 0,81 (m, 2H), 0,58 (m, 2H).	535,4
72		J	34	8,62 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,13 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,90 (t, J=5,7 Гц, 1H), 6,78 (d, J=2,7 Гц, 1H), 6,73 (m, 1H), 3,72 (t, J=4,6 Гц, 4H), 3,55-3,64 (m, 4H), 3,32-3,39 (m, 2H), 3,12-3,28 (m, 4H), 3,06 (t, J=4,6 Гц, 4H), 2,56-2,64 (m, 2H), 2,52 (q, J=7,5 Гц, 2H), 1,54 (brm, 2H), 1,06 (t, J=7,5 Гц, 3H).	523,4

73		J	16	8,62 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,03 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,81 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,72 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,60 (brs, 4H), 3,31 (s, 2H), 3,19 (brs, 5H), 3,10 (s, 6H), 2,60 (brs, 2H), 2,36 (d, J=6,8 Гц, 4H), 1,52 (brs, 2H), 1,09 (d, J=6,8 Гц, 6H), 1,03 (t, J=7,5 Гц, 3H).	564,1
74		J	51	8,62 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,11 (brs, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,67 (m, 2H), 3,42-3,70 (m, 7H), 2,61-3,39 (brm, 12H), 1,5-2,4 (m, 10H), 1,07 (t, J=7,5 Гц, 3H).	562,4
75		J II K	81	10,2 (brs, 1H), 9,26 (brs, 1H), 8,42 (brs, 1H), 7,33 (brs, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,89 (brd, J=8,7 Гц, 1H), 3,1-3,7 (brm, 18H), 2,57-2,65 (brm, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,50-1,65 (m, 2H).	508,2
76		I	5	8,10 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,13 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,69-6,80 (m, 3H), 3,60 (t, J=6,8 Гц, 4H), 3,37 (s, 3H), 3,12-3,25 (m, 8 H), 2,52-2,61 (m, 6H), 2,27 (s, 3H), 1,57 (t, J=7,1 Гц, 2H), 1,05 (t, J=7,5 Гц, 3H).	546,4
77		I	8	8,09 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,04 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,76 (m, 2H), 6,70 (dd, J=2,5, 8,7 Гц, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,22 (m, 4H), 3,09 (m, 4H), 2,53 (m, 1H), 2,44 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,09 (d, J=6,8 Гц, 6H).	560,5 562,5
78		J	20	9,58 (brs, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,17 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,50 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,77 (d, J=7,1 Гц, 1H), 3,69 (d, J=7,2 Гц, 1H), 3,62 (m, 4H), 3,48 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,37 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 3,01 (d, J=9,2 Гц, 1H), 2,61 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,92	521,4

				(m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,65 (m, 2H).	
79		J, K и L	14	8,25 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,11 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,57 (m, 3H), 3,62 (m, 6H), 3,47 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,26 (m, 4H), 3,13 (brs, 4H), 2,65 (s, 3H), 2,61 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,61 (q, J=6,7 Гц, 2H), 1,10 (t, J=7,4 Гц, 3H).	550,5
80		I	52	8,14 (s, 1H, FA), 8,05 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,13 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,93 (t, J=5,9 Гц, 1H), 6,75 (d, J=2,8 Гц, 1H), 6,71 (dd, J=8,7 и 2,8 Гц, 1H), 3,58-3,63 (m, 4H), 3,36-3,39 (m, 2H), 3,21-3,27 (m, 4H), 3,09 (m, 4H), 2,59 (m, 2H), 2,51-2,54 (m, 6H), 2,24 (s, 3H), 1,55-1,62 (m, 2H), 1,05 (t, J=5,3 Гц, 3H).	502,4
81		I	34	8,14 (s, 1H, FA), 8,02 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,34 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,83 (t, J=5,9 Гц, 1H), 6,70 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,60 (brs, 4H), 3,38 (brs, 2H), 3,26 (t, J=7,4 Гц, 4H), 3,04-3,04 (m, 4H), 2,59-2,62 (m, 2H), 2,43 (brs, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,89-1,93 (m, 1H), 1,56-1,64 (m, 2H), 0,81 (m, 2H), 0,56 (m, 2H).	556,2
82		I	44	8,15 (s, 1H, FA), 8,00 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,35 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,99 (t, J=5,9 Гц, 1H), 6,70 (dd, J=8,8, 2,7 Гц, 1H), 6,44 (d, J=2,7 Гц, 1H), 3,61 (m, 4H), 3,38 (m, 2H), 3,28 (bm, 4H), 3,04 (4H, m), 2,59-2,61 (m, 2H), 2,45 (t, J=4,8 Гц, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,92 (m, 1H), 1,59-1,65 (m, 2H), 0,81 (m, 2H), 0,55 (m, 2H).	514,2

83		I	32	9,65 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,34 (brs, 1H), 7,22 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 3,87 (m, 4H), 3,61 (brs, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,41 (brs, 2H), 3,36 (brs, 2H), 3,29 (brs, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,61 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,49 (m, 1H), 1,10 (t, J=7,4 Гц, 3H), 0,89 (m, 2H), 0,54 (m, 2H).	508,3
84		Ж и К	95	8,59 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,90 (t, J=5,7 Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,71 (d, J=8,9 Гц, 1H), 3,57-3,64 (m, 4H), 3,32-3,41 (m, 2H), 3,10-3,27 (m, 4H), 2,99 (t, J=4,8 Гц, 4H), 2,81 (t, J=4,7 Гц, 4H), 2,56-2,63 (m, 2H), 2,50-2,54 (m, 2H), 1,54 (brs, 2H), 1,05 (t, J=7,5 Гц, 3H) [Примечание: спектр для соединения в виде свободного основания, один NH отсутствует]	522,2
85		Ж и К	86	10,2 (brs, 1H), 9,29 (brs, 1H), 8,50 (brs, 1H), 7,35 (brs, 1H), 6,86 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,55-3,64 (m, 6H), 3,35-3,43 (m, 6H), 3,15-3,23 (m, 6H), 2,54-2,64 (m, 2H), 1,88-1,96 (m, 1H), 1,52-1,65 (m, 2H), 0,85-0,93 (m, 2H), 0,68 (m, 2H).	534,2
86		J	10	8,77 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,22 (d, J=14,1 Гц, 1H), 7,04 (t, J=5,8 Гц, 1H), 6,86 (d, J=9,8 Гц, 1H), 3,63 (d, J=8,9 Гц, 5H), 3,36-3,43 (m, 2H), 3,23-3,32 (m, 4H), 2,92-3,05 (brm, 4H), 2,61-2,65 (m, 4H), 2,54-2,59 (m, 2H), 2,37 (brs, 4H), 1,60 (t, J=7,3 Гц, 2H), 1,25 (s, 1H), 1,08 (t, J=7,5 Гц, 3H).	554,3

87		I	26	8,10 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,03 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,69 (dd, J=2,5, 8,6 Гц, 1H), 3,61 (brs, 4H), 3,36 (brs, 2H), 3,21 (m, 4H), 3,09 (m, 5H), 2,60 (m, 2H), 2,44 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,56 (m, 2H), 1,09 (d, J=6,8 Гц, 6H).	560,5 562,5
88		I	10	8,08 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,03 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,92 (brs, 1H), 6,78 (d, J=2,3 Гц, 1H), 6,69 (dd, J=2,4 и 8,8 Гц, 1H), 3,61 (brs, 4H), 3,36 (brs, 2H), 3,23 (brs, 4H), 3,08 (brs, 5H), 2,60 (m, 2H), 2,44 (brs, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,57 (m, 2H), 1,09 (d, J=6,8 Гц, 6H).	516,4
89		Г и К	10	9,12 (brs, 2H), 8,67 (brs, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,28 (brs, 1H), 6,85 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,57-3,63 (m, 4H), 3,49 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,25-3,36 (m, 2H), 3,16-3,23 (m, 4H), 2,57-2,63 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 0,88 (m, 2H), 0,67 (m, 2H).	500,2
90		J	12	8,44 (s, 1H), 8,02 (d, J=7,4 Гц, 2H), 6,74 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,70 (m, 4H), 3,41 (m, 4H), 3,25 (m, 4H), 3,16 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,65 (m, 6H).	494,34
91		J	21	8,70 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 3,42 (brs, 4H), 3,15 (brs, 5H), 2,38 (brs, 4H), 2,20 (s, 5H), 2,11 (s, 3H), 1,62 (m, 7H).	507,4
92		M	25	8,07 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,07 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,75 (m, 1H), 5,94 (brs, 1H), 5,57 (s, 1H), 3,61 (m, 4H), 3,39 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,10 (m, 4H), 2,98 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,44 (brs, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,57 (m, 2H), 1,06 (t, J=7,4 Гц, 3H).	535,5

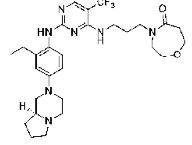
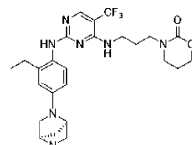
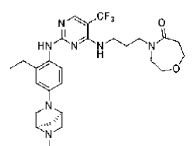
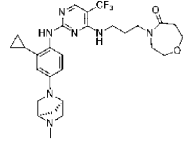
				0,89 (d, J=8,0 Гц, 2H), 0,67 (m, 2H).	
100		I	34	8,07 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,12 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,68-6,77 (m, 3H), 4,07 (s, 2H), 3,72 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,37(m, 2H), 3,24(m, 4H), 3,07 (t, J=4,8 Гц, 4H), 2,52 (m, 2H), 2,43 (t, J=4,8 Гц, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,75 (t, J=5,6 Гц, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,03 (t, J=6,4 Гц, 3H).	546,2 548,2
101		J	26	8,15 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,10 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,71 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,95 (brs, 1H), 5,62 (s, 1H), 3,60 (brs, 4H), 3,39 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,03 (m, 6H), 2,60 (m, 2H), 2,43 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,58 (m, 2H), 0,82 (m, 2H), 0,62 (m, 2H).	547,6
102		M	23	8,77 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,39 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,86 (d, J=8,9 Гц, 2H), 5,95 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,25 (m, 4H), 3,13 (m, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,54 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,76 (m, 2H).	493,4
103		M	12	8,74 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,37 (d, J=8,9 Гц, 2H), 6,86 (d, J=8,9 Гц, 2H), 6,06 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,05 (m, 6H), 2,44 (m, 4H), 2,22 (m, 5H), 1,70 (m, 6H).	491,4
104		M	5	7,67 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,16 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,69 (dd, J=2,4, 8,6 Гц, 1H), 6,38 (d, J=2,3 Гц, 1H), 5,93 (m, 1H), 5,72 (s, 1H), 3,61 (brs, 4H), 3,41 (brs, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,05 (brs, 4H), 2,98 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,43 (brs, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,92 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 0,82 (m, 2H), 0,59 (m, 2H).	513,5

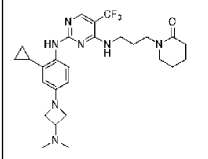
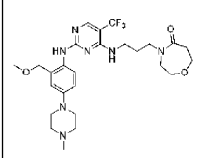
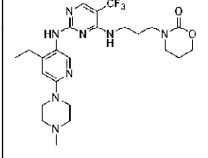
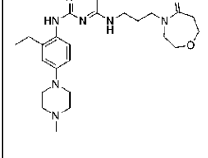
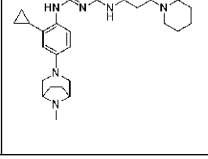
105		J	45	8,59 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,89 (t, J=5,7 Гц, 1H), 6,78 (d, J=2,8 Гц, 1H), 6,73 (dd, J=8,7 и 2,8 Гц, 1H), 3,73 (d, J=11,0 Гц, 1H), 3,53-3,62 (m, 5 H), 3,34-3,45 (brm, 2H), 3,03-3,29 (brm, 6H), 2,66-2,71 (m, 1H), 2,57-2,62 (m, 2H), 2,51-2,53 (m, 2H), 2,35 (t, J=10,6 Гц, 1H), 2,21 (td, J=11,1 и 3,2 Гц, 1H), 2,00-2,07 (m, 2H), 1,78-1,83 (m, 1H), 1,60-1,73 (m, 2H), 1,54 (brs, 2H), 1,30-1,40 (m, 1H), 1,05 (t, J=7,5 Гц, 3H).	562,4
106		J	41	8,60 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,86 (t, 1H), 6,78 (d, J=2,8 Гц, 1H), 6,74 (dd, J=8,7 и 2,8 Гц, 1H), 4,12 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,73 (d, J=11,0 Гц, 1H), 3,58 (d, J=11,6 Гц, 1H), 2,99-3,27 (m, 8H), 2,68 (dt, J=11,6 и 3,2 Гц, 1H), 2,51-2,53 (m, 2H), 2,33-2,37 (m, 1H), 2,20 (td, J=11,1 и 3,2 Гц, 1H), 1,99-2,07 (m, 2H), 1,75-1,88 (m, 3H), 1,61-1,73 (m, 4H), 1,30-1,40 (m, 1H), 1,05 (t, J=7,5 Гц, 3H).	548,4
107		J	40	8,58 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,74 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,45 (s, 1H), 3,57-3,68 (m, 5 H), 3,35 (brs, 2H), 3,19-3,26 (m, 4H), 3,08 (brs, 1H), 2,59 (m, 2H), 1,91-1,94 (m, 1H), 1,57-1,90 (m, 2H), 0,81 (m, 2H), 0,59 (m, 2H).	574,3
108		J	27	8,77 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,41 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,34 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,05 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,23 (m, 4H), 3,12 (brs, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (m, 2H), 1,64 (m, 6H).	488,3

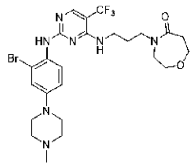
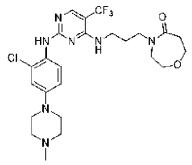
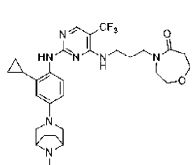
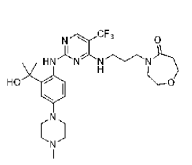
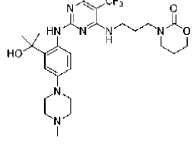
109		J	35	8,76 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,58 (d, J=6,7 Гц, 2H), 7,51 (d, J=7,0 Гц, 2H), 7,40 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,99 (t, J=5,7 Гц, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,54-3,63 (m, 5H), 3,46-3,47 (m, 1H), 3,19-3,28 (m, 4H), 2,57-2,63 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,60 (m, 2H).	504,4
110		M	24	8,76 (brs, 1H), 7,97 (brs, 1H), 7,39 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,87 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,00 (brs, 1H), 5,93 (s, 1H), 3,62 (brs, 4H), 3,46 (brs, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,09 (t, J=6,8 Гц, 6H), 2,63 (m, 2H), 2,55 (brs, 4H), 2,29 (brs, 3H), 1,67 (t, J=6,4 Гц, 2H).	507,3
111		J	28	8,62 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,05 (d, J=8,08 Гц, 1H), 6,86 (brs, 1H), 6,81 (d, J=2,4 Гц, 1H), 6,73 (d, J=2,4, 1H), 4,12 (t, J=4,7 Гц, 2H), 3,10 (brs, 15H), 2,25 (s, 3H), 1,88 (brs, 4H), 1,61 (brs, 2H), 1,54 (m, 6H).	562,3
112		J	16	8,59 (brs, 1H), 8,01 (brs, 1H), 7,06 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,79 (brs, 1H), 6,73 (dd, J=8,8 Гц и 2,32 Гц, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,16 (m, 4H), 3,08 (m, 4H), 3,01 (M, 3h), 2,59 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,44 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,88 (t, J=8,8 Гц, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,52 (m, 6H).	576,3
113		J	21	8,61 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,06 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,95 (t, J=5,4 Гц, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,73 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,00 (brs, 13H), 2,24 (s, 3H), 2,18 (brs, 2H), 1,88 (brs, 2H), 1,69 (m, 6H), 1,51 (m, 8H).	560,4

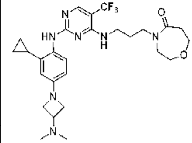
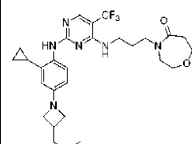
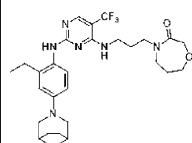
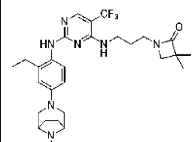
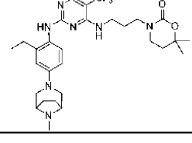
114		J	16	8,65 (brs, 1H), 8,02 (brs, 1H), 7,14 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,76 (dd, J=8,8 и 2,4 Гц, 2H), 4,12 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,42 (dd, J=9,6 Гц и 4,4 Гц, 4H), 3,25 (m, 5H), 3,14 (brs, 2H), 2,89 (s, 2H), 2,55 (d, J=7,6 Гц, 2H), 1,88 (t, J=5,2 Гц, 2H), 1,63 (brs, 2H), 1,08 (m, 3H).	536,2
115		J	9	8,65 (brs, 1H), 8,03 (brs, 1H), 7,15 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,76 (dd, J=11,2 и 2,4 Гц, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,43 (m, 4H), 3,32 (m, 2H), 3,22 (brs, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,59 (brs, 2H), 2,53 (brs, 2H), 1,56 (brs, 2H), 1,08 (t, J=7,5 Гц, 3H).	550,3
116		J	54	8,52 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,10 (brs, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,36 (dd, J=8,6 и 2,6 Гц, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,59 (t, J=11,8 Гц, 4H), 3,34-3,35 (m, 3H), 3,15-3,26 (brs, 4 H), 3,10 (d, J=9,1 Гц, 1H), 2,77 (d, J=9,4 Гц, 1H), 2,59 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,86-1,92 (m, 2H), 1,75 (s, 1H), 1,55 (brs, 2H), 0,79 (m, 2H), 0,55 (m, 2H).	560,4
117		J	48	8,54 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,12 (brs, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,38 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,12 (t, J=5,3 Гц, 2H), 3,09-3,28 (m, 6H), 2,80 (s, 1H), 2,32 (brs, 3H), 1,90 (m, 4H), 1,78 (brs, 1H), 1,64 (brs, 2H), 0,80 (m, 2H), 0,55 (m, 2H).	546,2

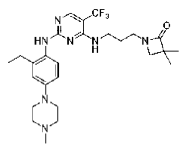
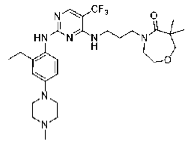
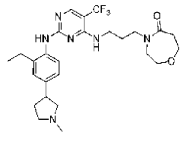
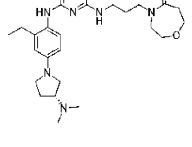
118		I	14	8,01 (t, J=1,0 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,19 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,82 (t, J=6,0 Гц, 1H), 6,19 (m, 1H), 5,92 (d, J=2,6 Гц, 1H), 3,84 (t, J=7,0 Гц, 2H), 3,44 (t, J=6,5 Гц, 2H), 3,22 (t, J=7,0 Гц, 3H), 3,13 (m, 3H), 2,19 (t, J=6,1 Гц, 2H), 2,07 (s, 6H), 1,90 (m, 1H), 1,61-1,68 (m, 6H), 0,80 (m, 2H), 0,53 (m, 2H).	542,2 544,4
119		J	19	8,53 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,01 (brs, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,37-6,39 (m, 2H), 4,27 (s, 1H), 3,60 (brs, 5H), 3,43 (brs, 4H), 3,13-3,24 (brm, 4H), 2,78 (brs, 1H), 2,59-2,62 (m, 3H), 2,15-2,47 (m, 5H), 1,53-1,88 (brm, 4H), 1,05 (t, J=7,5 Гц, 3H).	548,4
120		J	12	8,53 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,83-6,87 (m, 1H), 6,37-6,39 (m, 2H), 4,26 (s, 1H), 4,09-4,15 (m, 2H), 3,36-3,48 (brm, 2H), 3,12-3,27 (m, 6H), 2,78 (s, 1H), 2,45-2,47 (m, 3H), 2,28 (brs, 3H), 1,61-1,88 (brm, 7H), 1,05 (t, J=7,5 Гц, 3H).	534,2
121		J	40	8,60 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,78 (d, J=2,7 Гц, 1H), 6,74 (dd, J=8,8 и 2,8 Гц, 1H), 4,12 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,73 (d, J=11,0 Гц, 1H), 3,58 (d, J=11,6 Гц, 1H), 3,23 (brs, 3 H), 2,97-3,17 (br m, 6H), 2,63-2,71 (m, 1H), 2,50-2,53 (m, 2H), 2,35 (t, J=10,6 Гц, 1H), 2,21 (t, J=11,1 Гц, 1H), 2,02-2,08 (m, 2H), 1,85-1,91 (m, 2H), 1,77-1,85 (m, 1H), 1,56-1,75 (m, 4 H), 1,31-1,39 (m, 1H), 1,05 (t, J=7,5 Гц, 3H).	548,2

122		J	29	8,59 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,90 (t, J=5,7 Гц, 1H), 6,78 (d, J=2,8 Гц, 1H), 6,74 (dd, J=8,7 и 2,8 Гц, 1H), 3,73 (d, J=11,0 Гц, 1H), 3,54-3,64 (m, 5 H), 3,32-3,37 (m, 2 H), 3,13-3,27 (m, 4 H), 2,98-3,04 (m, 2H), 2,68 (d, J=11,6 Гц, 1H), 2,56-2,63 (m, 2H), 2,49-2,55 (m, 2H), 2,35 (t, J=10,6 Гц, 1H), 2,21 (t, J=11,1 Гц, 1H), 2,02-2,07 (m, 2H), 1,79-1,85 (m, 1H), 1,65-1,73 (m, 2H), 1,54 (brs, 2H), 1,32-1,40 (m, 1H), 1,05 (t, J=7,5 Гц, 3H).	562,2
123		J	17	8,52 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,00 (brs, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,37 (m, 2H), 4,23 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,31-3,40 (m, 2H), 2,91-3,29 (m, 8H), 2,74 (d, J=9,3 Гц, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,80-1,93 (m, 3H), 1,73 (d, J=9,3 Гц, 1H), 1,43-1,70 (brm, 2H), 1,05 (t, J=7,5 Гц, 3H).	534,2
124		J	23	8,52 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,01 (brs, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,37-6,39 (m, 2H), 4,25 (s, 1H), 3,60 (brs, 4H), 3,33-3,51 (m, 3H), 2,99-3,27 (m, 5H), 2,73-2,80 (m, 1H), 2,51-2,64 (m, 3H), 2,43 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,81-1,90 (m, 1H), 1,75 (d, J=9,4 Гц, 1H), 1,52 (brs, 2H), 1,05 (t, J=7,5 Гц, 3H).	548,2
125		J	57	8,51 (s, 1H), 8,05 (d, J=16,2 Гц, 1H), 7,10 (brs, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,36 (dd, J=8,6 и 2,6 Гц, 1H), 6,02 (d, J=2,6 Гц, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,60 (d, J=12,3 Гц, 4H), 3,35 (brs, 3H), 3,15-3,29 (m, 5H), 3,08 (m, 1H), 2,73 (d, J=9,3 Гц, 1H), 2,58 (m, 2H), 2,44 (d, J=10,1 Гц, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,86-1,93 (m, 1H), 1,82 (d, J=9,2 Гц, 1H), 1,71 (d, J=9,2 Гц, 1H),	560,4

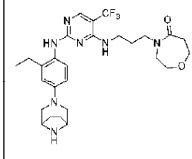
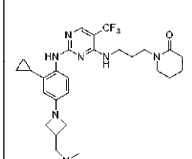
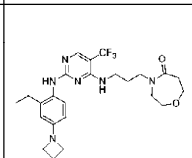
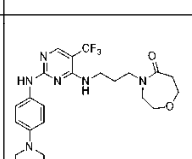
				1,55 (brs, 2H), 0,79 (m, 2H), 0,54 (m, 2H).	
126		J	14	8,55 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,95 (t, J=5,8 Гц, 1H), 6,21 (dd, J=8,5 и 2,5 Гц, 1H), 5,91 (d, J=2,5 Гц, 1H), 3,85 (t, J=7,0 Гц, 2H), 3,45 (t, J=6,5 Гц, 2H), 3,13 (m, 4 H), 2,19 (m, 2H), 2,07 (s, 6 H), 1,90 (m, 1H), 1,67 (m, 4 H), 0,80 (t, J=8,1 Гц, 2H), 0,54 (m, 2H).	531,4
127		J	7	8,49 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,45 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,02 (t, J=5,4 Гц, 1H), 6,92 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,87 (dd, J=2,5 и 8,80 Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,37 (s, 2H), 3,32 (m, 3H), 3,27 (s, 2H), 3,09 (m, 4H), 2,61 (m, 2H), 2,49 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,91 (s, 2H), 1,59 (m, 2H).	552,3
128		J	16	8,71 (brs, 1H), 8,10 (brs, 1H), 7,93 (brs, 1H), 6,93 (brs, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,46 (m, 4H), 3,16 (m, 6H), 2,54 (m, 2H), 2,44 (m, 4H), 2,26 (brs, 3H), 1,89 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,07 (t, J=7,5 Гц, 3H).	523,3
129		J	45	8,77 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,22 (d, J=14,1 Гц, 1H), 7,04 (t, J=5,8 Гц, 1H), 6,86 (d, J=9,8 Гц, 1H), 3,63 (d, J=8,9 Гц, 5H), 3,40 (m, 2H), 3,23-3,32 (m, 4H), 2,92-3,05 (brm, 4H), 2,63 (m, 4H), 2,57 (m, 2H), 2,37 (brs, 4H), 1,60 (t, J=7,3 Гц, 2H), 1,25 (s, 1H), 1,08 (t, J=7,5 Гц, 3H).	493,3
130		J	27	8,52 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,13 (brm, 1H), 6,96 (brm, 1H), 6,58 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,05-3,27 (m, 7H), 2,42 (m, 2H), 2,21 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 1,82 (m, 4H), 1,59-1,66 (m, 7H), 0,79 (m, 2H).	558,4

				0,55 (m, 2H).	
131		J	30	8,64 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,34 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,13 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,00 (t, J=5,8 Гц, 1H), 6,94 (dd, J=2,8 и 8,9 Гц, 1H), 3,60-3,62 (m, 4H), 3,37 (m, 2H), 3,15-3,29 (m, 4H), 3,12 (t, J=4,8 Гц, 4H), 2,60 (m, 2H), 2,42 (t, J=4,8 Гц, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,56 (s, 2H).	586,2 588,2
132		J	44	8,68 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,38 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,01 (t, J=5,9 Гц, 1H), 6,98 (d, J=2,8 Гц, 1H), 6,90 (dd, J=2,8 и 8,9 Гц, 1H), 3,61 (m, 4H), 3,38 (s, 2H), 3,14-3,25 (m, 8H), 2,60 (m, 2H), 2,45 (brs, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,57 (t, J=7,4 Гц, 2H).	542,2
133		J	29	8,52 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,59 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,60 (s, 4H), 3,36 (s, 2H), 3,22 (brm, 4H), 2,59 (s, 2H), 2,42 (d, J=10,7 Гц, 2H), 2,24 (d, J=10,6 Гц, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,79-1,90 (m, 5H), 1,55 (brm, 2H), 0,79 (m, 2H), 0,54 (m, 2H).	574,3
134		J	4	9,70 (brs, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,98 (brs, 1H), 7,1 (m, 1H), 6,83 (m, 2H), 5,8 (s, 1H), 3,63 (m, 4H), 3,41 (m, 2H), 3,36 (m, 4H), 3,06 (m, 4H), 2,63 (m, 2H), 2,46 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,50 (s, 6H).	566,3
135		J	7	9,71 (brs, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,00 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,0 (brs, 1H), 6,85 (brs, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,8 (s, 1H), 4,13 (t, J=5,1 Гц, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,23 (m, 4H), 3,06 (m, 4H), 2,44 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,89 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,50 (s, 6H).	552,3

136		J	25	8,61 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,95 (t, J=5,8 Гц, 1H), 6,27 (dd, J=2,6 и 8,5 Гц, 1H), 5,97 (d, J=2,6 Гц, 1H), 3,92 (t, J=7,0 Гц, 2H), 3,65 (d, J=10,9 Гц, 4H), 3,54 (t, J=6,5 Гц, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,25 (m, 5H), 2,65 (m, 2H), 2,17 (s, 6H), 1,94 (m, 1H), 1,60 (brs, 2H), 0,85 (m, 2H), 0,57 (m, 2H).	548,4
137		J	18	8,61 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,27 (m, 1H), 5,95 (d, J=2,6 Гц, 1H), 3,95 (t, J=7,4 Гц, 2H), 3,66 (d, J=9,4 Гц, 4H), 3,49 (t, J=6,6 Гц, 2H), 3,35-3,45 (m, 7H), 2,98 (m, 2H), 2,90 (brm, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,44 (s, 6H), 1,95 (m, 1H), 1,61 (brs, 2H), 0,85 (m, 2H), 0,58 (m, 2H).	562,4
138		J	30	8,54 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,02 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,88 (t, J=5,8 Гц, 1H), 6,64 (d, J=2,6 Гц, 1H), 6,59-6,63 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,73 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,19 (brs, 4H), 2,40-2,47 (m, 4H), 2,29 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,74-1,87 (m, 6H), 1,55 (brs, 2H), 1,04 (t, J=7,5 Гц, 3H).	562,4
139		J	50	8,53 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,00 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,87 (brm, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,60 (d, J=8,7 Гц, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,21 (m, 4H), 2,92 (brs, 2H), 2,44 (m, 4H), 2,28 (m, 2H), 2,05 (m, 3H), 1,84 (m, 4H), 1,59 (brs, 2H), 1,13 (s, 6H), 1,04 (t, J=7,5 Гц, 3H).	546,4
140		J	53	8,53 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,60 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,15 (m, 6H), 2,43 (m, 4H), 2,28	576,4

				(m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,83 (m, 6H), 1,62 (brs, 2H), 1,25 (s, 6H), 1,04 (t, J=7,5 Гц, 3H).	
141		J	11	8,61 (brs, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,08 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,8 (t, J=5,8 Гц, 1H), 6,77 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,73 (dd, J=2,7 и 8,7 Гц, 1H), 3,21 (brs, 4H), 3,10 (m, 4H), 2,91 (m, 4H), 2,44 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,60 (brs, 2H), 1,14 (s, 6H), 1,05 (t, J=7,5 Гц, 3H).	520,3
142		J	24	8,62 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,11 (d, J=8,6 Гц, 1H), 6,8 (t, J=5,9 Гц, 1H), 6,78 (d, J=2,5 Гц, 1H), 6,73 (dd, J=2,5 и 8,6 Гц, 1H), 3,61 (brs, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,19 (m, 4H), 3,10 (m, 6H), 2,54 (q, 2H), 2,45 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,54 (brs, 2H), 1,06 (s, 6H), 1,06 (t, J=6,8 Гц, 3H).	564,3
143		J	24	8,73 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,27 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,36 (brm, 2H), 3,1-3,2 (brm, 4H), 2,97 (t, J=8,9 Гц, 1H), 2,73 (brm, 2H), 2,52-2,62 (m, 4H), 2,40 (m, 4H), 2,24 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,55 (s, 2H), 1,08 (t, J=7,5 Гц, 3H).	521,2
144		J	18	8,53 (brs, 1H), 7,99 (brs, 1H), 7,02 (brs, 1H), 6,86 (brm, 1H), 6,35 (m, 2H), 3,58 (m, 4H), 3,41 (m, 4H), 3,32 (m, 4H), 3,21 (m, 2H), 3,02 (t, J=8,5 Гц, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,57 (m, 2H), 2,21 (s, 6H), 2,14 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,05 (t, J=7,5 Гц, 3H).	550,4

145		J	26	8,53 (brs, 1H), 7,99 (brs, 1H), 7,02 (brs, 1H), 6,86 (brm, 1H), 6,35 (m, 2H), 3,58 (m, 4H), 3,41 (m, 4H), 3,32 (m, 4H), 3,21 (m, 2H), 3,02 (t, J=8,5 Гц, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,57 (m, 2H), 2,21 (s, 6H), 2,14 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,05 (t, J=7,5 Гц, 3H).	550,4
146		J	21	8,72 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,27 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,96 (t, J=5,9 Гц, 1H), 3,62 (m, 4H), 3,1-3,6 (brm, 8H), 3,00 (m, 2H), 2,53-2,61 (m, 4H), 2,32 (m, 3H), 2,21 (t, J=12,2 Гц, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,08 (t, J=7,6 Гц, 3H).	535,2
147		J	15	8,5 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,45 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,9 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,87 (dd, J=1,6 и 8,8 Гц Гц, 1H), 5,25 (brs, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,12 (t, J=4,8 Гц, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,17 (m, 4H), 3,09 (m, 4H), 2,44 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,89 (m, 2H), 1,70 (m, 2H).	538,3
148		J	19	8,6 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,23 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,9 (t, J=6,8 Гц, 1H), 6,72 (dd, J=2,4 и 8,6 Гц, 1H), 6,42 (d, J=2,4 Гц, 1H), 3,26 (brs, 2H), 3,14 (m, 4H), 3,06 (m, 4H), 2,43 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,93 (m, 1H), 1,81 (t, J=6,2 Гц, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,25 (s, 6H), 0,81 (m, 2H), 0,58 (m, 2H).	562,3
149		J	30	8,57 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,07 (brm, 1H), 6,89 (t, J=5,8 Гц, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,66 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,24 (brm, 2H), 3,48-3,58 (brm, 6H), 3,21 (brm, 4H), 3,03-3,24 (brm, 6H), 2,54-2,63 (m, 2H), 1,89 (brm, 2H),	648,4

				1,62 (m, 2H), 1,51 (brm, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,05 (t, J=7,5 Гц, 3H).	
150		К	42	10,13 (br s, 1H), 9,75 (brs, 1H), 9,22 (br s, 1H), 8,48 (brs, 1H), 7,32 (brs, 1H), 6,83 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,19-3,70 (brm, 8H), 2,93-3,11 (m, 4H), 2,59 (brs, 4H), 2,15 (m, 2H), 2,08 (m, 4H), 1,56-1,75 (brm, 2H), 1,13 (t, J=7,5 Гц, 3H).	548,3
151		Ж	20	8,60 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,17 (brm, 1H), 7,00 (t, J=6,0 Гц, 1H), 6,23 (m, 1H), 5,95 (d, J=2,5 Гц, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,0-3,32 (m, 7H), 2,79 (brs, 2H), 2,37 (s, 6H), 2,25 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,72 (s, 4H), 1,64 (brs, 2H), 0,84 (m, 2H), 0,58 (m, 2H).	546,4
152		Ж	40	8,57 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,04 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,88 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,24 (m, 2H), 3,96 (q, J=7,5 Гц, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,20 (m, 4H), 3,10 (m, 2H), 2,61 (s, 7H), 2,49 (m, 4H), 1,54 (brs, 2H), 1,04 (m, 3H).	550,2
153		Ж	34	9,36 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,54 (d, J=8,7 Гц, 2H), 7,06 (brs, 1H), 6,87 (d, J=8,8 Гц, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,33-3,42 (m, 6 H), 3,04 (t, J=4,8 Гц, 4H), 2,61-2,63 (m, 2H), 2,43 (t, J=4,8 Гц, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,69 (m, 2H).	508,4

Пример 130. Биохимический анализ в отношении ULK1.2 (SEQ ID NO: 1)

Активность киназы ULK1 определяли спектроскопически с применением анализа с использованием комбинации пируваткиназы/лактатдегидрогеназы, в котором осуществляется непрерывный мониторинг зависящего от гидролиза АТФ окисления NADH (например, Schindler et al. Science (2000) 289: 1938-1942). Анализы проводили в 384-луночных планшетах (конечный объем 100 мкл) с применением 19 нМ ULK1 (номер по каталогу Eurofins 14-959), 0,25 мг/мл основного белка миеллина, 1,5 единицы пируваткиназы, 2,1 единицы лактатдегидрогеназы, 1 мМ фосфоенолпирувата, 0,28 мМ NADH и 1 мМ АТФ в буфере для анализа (100 мМ Tris, pH 7,5, 15 мМ MgCl₂, 0,5 мМ DTT, 0,1% октил-глюкозида, 0,002% (вес./об.) BSA и 0,002% Triton X-100). Ингибирование ULK1 измеряли путем добавления серийных разведений испытуемого соединения (конечная концентрация в анализе 1% DMSO). Мониторинг снижения значения поглощения при 340 нм осуществляли непрерывно в течение 6 ч при 30°C на устройстве для считывания микропланшетов с несколькими режимами (BioTek). Скорость реакции рассчитывали с применением отрезка времени 2-3 ч. Скорость реакции при каждой концентрации соединения преобразовывали в процент ингибирования с применением контролей (т.е. реакция без испытуемого соединения и реакция с известным ингибитором) и значения IC₅₀ рассчитывали путем аппроксимации четырехпараметрической сигмоидальной кривой к данным с применением Prism (программное обеспечение GraphPad).

Последовательность белка ULK1 (остатки 1-314 с N-концевой His-меткой; SEQ. ID NO: 1)

```
MSYUNHHHHNDYDIPTTENLYFQGAMDPFFMEPRGGTETVGFSEFRKDLIGH
GAFVVVFKGRHREKHDLEVAVKCINKKNLAKSQTLGKEIKILKELKHENIVALYDFQE
MANSVYLVMEYCNGGDLADYLHAMRTLSEDTIRLFLQQIAGAMRLLHSGIHRDLKP
QNILLSNPAGRRANPNSIRVKIADFGFARYLQSNMMAATLCGSPMYMAPEVIMSQHYD
GKADLWSIGTIVYQCLTGKAPFQASSPQDLRLFYKNTLVPTIPRETSAPLRQLLLALL
QRNHKDRMDFDEFFHHPFLDASPSVRKSPVPVPSYPSSGSGSSSSSSTSHLAS
```

Пример 131. Биохимический анализ в отношении ULK1.3 (SEQ. ID NO: 2)

Активность киназы ULK1 определяли спектроскопически с применением анализа с использованием комбинации пируваткиназы/лактатдегидрогеназы, в котором осуществляется непрерывный мониторинг зависящего от гидролиза АТФ окисления NADH (например, Schindler et al. Science (2000) 289: 1938-1942). Анализы проводили в 384-луночных планшетах (конечный объем 100 мкл) с применением 0,1 нМ ULK1

(получен от Beryllium), 0,075 мМ пептидного субстрата (YANWLAASIYLDGKKK), 1,5 единицы пируваткиназы, 2,1 единицы лактатдегидрогеназы, 1 мМ фосфоенолпирувата, 0,28 мМ NADH и 1 мМ ATP в буфере для анализа (100 мМ Трис, pH 7,5, 15 мМ MgCl₂, 0,5 мМ DTT, 0,004% (вес./об.) BSA и 0,004% Triton X-100). Ингибирование ULK1 измеряли путем добавления серийных разведений испытуемого соединения (конечная концентрация в анализе 1% DMSO). Мониторинг снижения значения поглощения при 340 нм осуществляли непрерывно в течение 6 ч при 30°C на устройстве для считывания микропланшетов с несколькими режимами (BioTek). Скорость реакции рассчитывали с применением отрезка времени 2-3 ч. Скорость реакции при каждом значении концентрации соединения преобразовывали в процент ингибирования с применением контролей (т.е. реакция без испытуемого соединения и реакция с известным ингибитором) и значения IC₅₀ рассчитывали с применением программного обеспечения в Prism (программное обеспечение GraphPad).

Последовательность белка ULK1 (остатки 1-283; SEQ. ID NO: 2)

```
MEPGRGGTETVGKFEFSRKDLIGHGAFVVFKGRHRAAHDLEVAVKCINKKNL
AKSQTLGKEIKELKELKHENIVALYDFQEMANSVYLVMEYCNGGDLADYLHAMRTLS
EDTIRLFLQIAGAMRLLHSGIHRDLKPQNILLSNPAGRRANPNSIRVKIADFGFARYL
QSNMMAATLCGSPMYMAPEVIMSQHYDGKADLWSIGTIVYQCLTGKAPFQASSPQDLR
LFYEKNKTLVPTIPRETSAPLRQLLALLQRNHKDRMDFDEFFHHPFLDASPS
```

Пример 132. Биохимический анализ в отношении ULK2 (SEQ. ID NO: 3)

Активность киназы ULK2 определяли спектроскопически с применением анализа с использованием комбинации пируваткиназы/лактатдегидрогеназы, в котором осуществляется непрерывный мониторинг зависимого от гидролиза ATP окисления NADH (например, Schindler et al. Science (2000) 289: 1938-1942). Анализы проводили в 384-луночных планшетах (конечный объем 100 мкл) с применением 9,7 нМ ULK2 (номер по каталогу Eurofins 14-772), 0,25 мг/мл основного белка миелина, 1,5 единицы пируваткиназы, 2,1 единицы лактатдегидрогеназы, 1 мМ фосфоенолпирувата, 0,28 мМ NADH и 1 мМ ATP в буфере для анализа (100 мМ Трис, pH 7,5, 15 мМ MgCl₂, 0,5 мМ DTT, 0,1% октил-глюкозида, 0,002% (вес./об.) BSA и 0,002% Triton X-100). Ингибирование ULK2 измеряли путем добавления серийных разведений испытуемого соединения (конечная концентрация в анализе 1% DMSO). Мониторинг снижения значения поглощения при 340 нм осуществляли непрерывно в течение 6 часов при 30°C на устройстве для считывания микропланшетов с несколькими режимами (BioTek). Скорость реакции рассчитывали с применением отрезка времени 2-3 ч. Скорость реакции при каждой концентрации соединения преобразовывали в процент ингибирования с применением контролей (т.е. реакция без испытуемого соединения и реакция с известным ингибитором) и значения IC₅₀ рассчитывали путем аппроксимации четырехпараметрической сигмоидальной кривой к данным с применением Prism (программное обеспечение GraphPad).

Последовательность белка ULK2 (остатки 1-306 с N-концевой GST-меткой и His-меткой; SEQ ID NO: 3)

```
MSPILGYWKIKGLVQPTRLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFPN
LPYYIDGDVKLTSMAIIRYIADKHNMLGGCPKERAISMLEGAVLDIRYGVSRIAYSKD
FETLKVDFLSKLPPEMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLD
AFPKLVCFFKRIEAIQIDKYLKSSKYIAWPLQGWQATFGGGDHPPKSDLEVLVFGPEFM
EYVGVDFEYSKRDLVGHGAFVVFGRGRHRQKTDWEVAIKSINKKNLSKSKQILLGKEIKIL
KELQHENIVALYDVQELPNSVFLVMEYCNGGDLADYLQAKGTLSEDTIRVFLHQIAAA
MRILHSGIHRDLKPQNILLSYANRRKSSVSGIRIKIADFGFARYLHSNMMAATLCGSP
MYMAPEVIMSQHYDAKADLWSIGTVIYQCLVGKPPFQANSPQDLRMFYEKNRSLMPSI
PRETSPYLANLLLGLLQRNQRMDFEAFFSHPFLEQGPVKKSCPVPVPMYSGSVSGSS
CGSSPSCRFASHHHHHHH
```


Таблица 1. Ингибирование биохимической активности киназ ULK1 и ULK2 иллюстративными соединениями показано в табл. I

Номер примера (соединения)	ULK1.2	ULK1.3	ULK2.2
1	++++		
2	+++		
3	+++		
4	++		+++
5	++++		
6	++++		
7	++		+++
8	++		+++
9	+		+
10	+		+
11	+		+
12	+		+
13	+		+
14	+	+	+
15		++	
16	+		
17	+		
18	+++		++
19	+		++
20	+		++
21	+		+
22			
23	++		+++
24		+	
26		+	
27		++	
28		+	
29		+++	
30		++	
31		+	
32		++	
33		+	
34		+	
35		++	
36		++	
37		+	
38		+	
39	+	+	++
40		+	
41		+	++
42		+	
43		++	
44		+	
45		+++	

46		+	++
47		++	
48		+++	
49		+++	
50	+++		++++
51	+++		++++
52	+	+	++
53		++	
54	+		++
55	+++		+++
56		++	
57	++++		++++
58	+++		++++
59	++++		++++
60	+		
61		++++	
62		+	
63		++	
64		+++	
65	+		++
67		+	
68		+	
69		+	
70	+	+	++
71	+		++++
72	++		++++
73	+		+++
74		+	+
75		+	
76	+	+	
77		++	
78		+++	
79		+	
80		++	
81		+	
82		++	
83		++++	
84		+	++
85		+	
86		++	
87		++	
88		++	
89		+++	
90	++++		++++
91	++	++	+++

92		+	
93		+++	
94		++	
95	+++		++++
96	++++		++++
97		+++	
98		++	
99		+	++
100		++	
101		+	
102		+	
103		+	
104		+++	
105		+	
106		+	
107		+	
108	++++		++++
109	++++		++++
110		+	
111		+	
112		+	
113		+	
114		++	
115		+++	
116		++	
117		++	
118		++	
119		+	
120		+	
121		+	
122		+	
123		+	
124		+	
125		+	
126		+	
127		+	
128		+	
129		++	

130		++	
131		+	
132		+	
133		+++	
134		++++	
135		+++	
136		+	
137		+	
138		+++	
139		++++	
140		+++	
141		++	
142		+	
143		+	
144		+	
145		+	
146		++	
147		+	
148		+	
150		+	
151		+	
152		+	

Для табл. 1, "+" относится к IC_{50} , составляющему более 1 нМ и менее или равному 25 нМ; "+ +" относится к IC_{50} , составляющему более 25 нМ и менее или равному 100 нМ; "+ + +" относится к IC_{50} , составляющему более 100 нМ и менее или равному 500 нМ; и "+ + + +" относится к IC_{50} , составляющему более 500 нМ.

Пример 133. Клеточное ингибирование белка-субстрата ATG13 киназы ULK уровни pATG13 мутантных клеток KRas A549 после обработки ингибиторами ULK в комбинации с траметинибом

A549 (мутант KRAS) клетки рака легкого человека (6000 клеток/лунка) добавляли в 384-луночный планшет с обработанной культурой клеток ткани в 50 мкл предварительно подогретой среды DMEM, обогащенной 10% характеризованной эмбриональной телячьей сывороткой (Invitrogen, Карлсбад, штат Калифорния, США), 100 единиц/мл пенициллина G и 100 мкг/мл стрептомицина и оставляли расти в течение ночи при 37°C, 5% CO₂ и 95% влажности. На следующий день 10 мкл среды, содержащей траметиниб или DMSO в качестве контроля добавляли в лунки. Конечная концентрация траметиниба в лунках составляла 250 нМ. Добавляли тестируемое соединение для зависимости доза-ответ (0,6 мкл на лунку). DMSO (0,6 мкл) добавляли в контрольные лунки. Планшет в течение непродолжительного времени встряхивали для перемешивания лунок и затем инкубировали при 37°C в течение ночи. На следующий день среду удаляли и клетки промывали фосфатно-солевым буферным раствором Дульбекко (Gibco). Клетки лизировали с применением буфера для лизиса MPER (Pierce, Рокфорд, штат Иллинойс, США), содержащего ингибиторы фосфатазы и протеазы Halt (Pierce, Рокфорд, штат Иллинойс, США) и смесь ингибиторов фосфатазы 2 (Sigma, Сент-Луис, штат Миссури, США), при 4°C в течение 10 мин со встряхиванием.

Измеряли клеточные уровни фосфо-серина 318 ATG13 (pATG13) с использованием способа, описанного на ELISA. Антитело к общему ATG13 (номер по каталогу Cell Signaling 13273) применяли для покрытия лунок. Планшет инкубировали при 4°C в течение ночи и промывали с помощью буфера для промывания ELISA (номер по каталогу Biolegend 421601). Лунки затем блокировали разбавителем для анализа (номер по каталогу Biolegend 421203) в течение 1 ч при комнатной температуре. Лунки планшета промывали буфером для промывания ELISA. Лизат клеток добавляли в лунки и инкубировали при комнатной температуре в течение 2 ч. Лунки планшета промывали буфером для промывания ELISA. Биотинилированное антитело к pS318-ATG13 (номер по каталогу 600-401-C49 Rockland Immunochemicals) добавляли в разбавителе для анализа и добавляли в каждую лунку и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч. Лунки планшета промывали буфером для промывания ELISA. Конъюгат стрептавидин-пероксидаза хрена (номер по каталогу Thermo Fisher 21140) добавляли в разбавителе для анализа и добавляли в каждую лунку и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч. Лунки планшета

промывали буфером для промывания ELISA. Субстрат TMB с высокой чувствительностью (номер по каталогу Biolegend 421101) добавляли в каждую лунку и инкубировали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакцию останавливали с помощью 2 н. серной кислоты. Планшет анализировали на планшет-ридере, измеряющем коэффициент поглощения при 450 и 540 нм (фоновый). Сигнал рассчитывали, сначала вычитая фоновый коэффициент поглощения при 540 нм из коэффициента поглощения при 450 нм для каждой лунки. Затем скорректированный фоновый коэффициент поглощения при 450 нм для лунок, не содержащих тестируемый раствор, вычитали из коэффициента поглощения для лунок с тестируемым раствором. Данные сравнивали с лунками, содержащими контроль, для определения % фосфорилирования ATG13. GraphPad Prism применяли для расчета значений IC₅₀.

Пример 134. Уровни pATG13 мутантных клеток KRas MiaPaCa-2 после обработки ингибиторами ULK в комбинации с траметинибом

Клетки рака поджелудочной железы человека MiaPaCa-2 (10000 клеток/лунка) добавляли в 384-луночный планшет с обработанной культурой клеток ткани в 50 мкл предварительно подогретой среды DMEM, обогащенной 10% характеризованной эмбриональной телячьей сывороткой (Invitrogen, Карлсбад, штат Калифорния, США), 100 единиц/мл пенициллином G, 100 мкг/мл стрептомицином и 2,5% лошадиной сывороткой и оставляли расти в течение ночи при 37°C, 5% CO₂ и 95% влажности. На следующий день 10 мкл среды, содержащей траметиниб или DMSO в качестве контроля добавляли в лунки. Конечная концентрация траметиниба в лунках составляла 250 нМ. Добавляли тестируемое соединение для зависимости доза-ответ (0,6 мкл на лунку). DMSO (0,6 мкл) добавляли в контрольные лунки. Планшет в течение непродолжительного времени встряхивали для перемешивания лунок и затем инкубировали при 37°C в течение ночи. На следующий день среду удаляли и клетки промывали фосфатно-солевым буферным раствором Дульбекко (Gibco). Клетки лизировали с применением буфера для лизиса MPER (Pierce, Рокфорд, штат Иллинойс, США), содержащего ингибиторы фосфатазы и протеазы Halt (Pierce, Рокфорд, штат Иллинойс, США) и смесь ингибиторов фосфатазы 2 (Sigma, Сент-Луис, штат Миссури, США), при 4°C в течение 10 мин со встряхиванием.

Измеряли клеточные уровни фосфосерина 318 ATG13 (pATG13) с использованием способа, основанного на ELISA. Антитело к общему ATG13 (номер по каталогу Cell Signaling 13273) применяли для покрытия лунок. Планшет инкубировали при 4°C в течение ночи и промывали с помощью буфера для промывания ELISA (номер по каталогу Biolegend 421601). Лунки затем блокировали разбавителем для анализа (номер по каталогу Biolegend 421203) в течение 1 ч при комнатной температуре. Лунки планшета промывали буфером для промывания ELISA. Лизат клеток добавляли в лунки и инкубировали при комнатной температуре в течение 2 ч. Лунки планшета промывали буфером для промывания ELISA. Биотинилированное антитело к pS318-ATG13 (номер по каталогу 600-401-C49 Rockland Immunochemicals) разбавляли в разбавителе для анализа и добавляли в каждую лунку и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч. Лунки планшета промывали буфером для промывания ELISA. Конъюгат стрептавидин-пероксидаза хрена (номер по каталогу Thermo Fisher 21140) разбавляли в разбавителе для анализа и добавляли в каждую лунку и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч. Лунки планшета промывали буфером для промывания ELISA. Субстрат TMB с высокой чувствительностью (номер по каталогу Biolegend 421101) добавляли в каждую лунку и инкубировали при комнатной температуре в течение 20 минут. Реакцию останавливали с помощью 2 н. серной кислоты. Планшет анализировали на планшет-ридере, измеряющем коэффициент поглощения при 450 и 540 нм (фоновый). Сигнал рассчитывали, сначала вычитая фоновый коэффициент поглощения при 540 нм из коэффициента поглощения при 450 нм для каждой лунки. Затем скорректированный фоновый коэффициент поглощения при 450 нм для лунок, не содержащих тестируемый раствор, вычитали из коэффициента поглощения для лунок с тестируемым раствором. Данные сравнивали с лунками, содержащими контроль, для определения % фосфорилирования ATG13. GraphPad Prism применяли для расчета значений IC₅₀.

Пример 135. Уровни pATG13 мутантных клеток KRas HCT-116 после обработки ингибиторами ULK в комбинации с траметинибом

Клетки HCT-116 рака толстой кишки человека (10000 клеток/лунка) добавляли в 384-луночный планшет с обработанной культурой клеток ткани в 50 мкл предварительно подогретой среды DMEM, обогащенной 10% характеризованной эмбриональной телячьей сывороткой (Invitrogen, Карлсбад, штат Калифорния, США), 100 единиц/мл пенициллина G и 100 мкг/мл стрептомицина и оставляли расти в течение ночи при 37°C, 5% CO₂ и 95% влажности. На следующий день 10 мкл среды, содержащей траметиниб или DMSO в качестве контроля добавляли в лунки. Конечная концентрация траметиниба в лунках составляла 250 нМ. Добавляли тестируемое соединение для зависимости доза-ответ (0,6 мкл на лунку). DMSO (0,6 мкл) добавляли в контрольные лунки. Планшет в течение непродолжительного времени встряхивали для перемешивания лунок и затем инкубировали при 37°C в течение ночи. На следующий день среду удаляли и клетки промывали фосфатно-солевым буферным раствором Дульбекко (Gibco). Клетки лизировали с применением буфера для лизиса MPER (Pierce, Рокфорд, штат Иллинойс, США), содержащего ингибиторы фосфатазы и протеазы Halt (Pierce, Рокфорд, штат Иллинойс, США) и смесь ингибиторов фосфатазы 2 (Sigma, Сент-Луис, штат Миссури, США), при 4°C в течение 10 мин со встряхиванием.

хиванием.

Измеряли клеточные уровни фосфо-серина 318 ATG13 (pATG13) с использованием способа, основанного на ELISA. Антитело к общему ATG13 (номер по каталогу Cell Signaling 13273) применяли для покрытия лунок. Планшет инкубировали при 4°C в течение ночи и промывали с помощью буфера для промывания ELISA (номер по каталогу Biolegend 421601). Лунки затем блокировали разбавителем для анализа (номер по каталогу Biolegend 421203) в течение 1 ч при комнатной температуре. Лунки планшета промывали буфером для промывания ELISA. Лизат клеток добавляли в лунки и инкубировали при комнатной температуре в течение 2 ч. Лунки планшета промывали буфером для промывания ELISA. Биотинилированное антитело к pS318-ATG13 (номер по каталогу 600-401-C49 Rockland Immunochemicals) добавляли в разбавителе для анализа и добавляли в каждую лунку и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч. Лунки планшета промывали буфером для промывания ELISA. Конъюгат стрептавидин-пероксидаза хрена (номер по каталогу Thermo Fisher 21140) добавляли в разбавителе для анализа и добавляли в каждую лунку и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч. Лунки планшета промывали буфером для промывания ELISA. Субстрат TMB с высокой чувствительностью (номер по каталогу Biolegend 421101) добавляли в каждую лунку и инкубировали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакцию останавливали с помощью 2 н. серной кислоты. Планшет анализировали на планшет-ридере, измеряющем коэффициент поглощения при 450 и 540 нм (фоновый). Сигнал рассчитывали, сначала вычитая фоновый коэффициент поглощения при 540 нм из коэффициента поглощения при 450 нм для каждой лунки. Затем скорректированный фоновый коэффициент поглощения при 450 нм для лунок, не содержащих тестируемый раствор, вычитали из коэффициента поглощения для лунок с тестируемым раствором. Данные сравнивали с лунками, содержащими контроль, для определения % фосфорилирования ATG13. GraphPad Prism применяли для расчета значений IC₅₀.

Пример 136. Уровни pATG13 мутантных клеток BRAF A375 после обработки ингибиторами ULK в комбинации с траметинибом

Раковые клетки A375 злокачественной меланомы человека (20000 клеток/лунка) добавляли в 96-луночный планшет с обработанной культурой клеток ткани в 100 мкл предварительно подогретой среды DMEM, обогащенной 10% характеризованной эмбриональной телячьей сывороткой (Invitrogen, Карлсбад, штат Калифорния, США), 100 единиц/мл пенициллина G и 100 мкг/мл стрептомицина и оставляли расти в течение ночи при 37°C, 5% CO₂ и 95% влажности. На следующий день 100 мкл среды, содержащей траметиниб или DMSO в качестве контроля добавляли в лунки. Конечная концентрация траметиниба в лунках составляла 250 нМ. Добавляли тестируемое соединение для зависимости доза-ответ (0,5 мкл на лунку). DMSO (0,5 мкл) добавляли в контрольные лунки. Планшет в течение непродолжительного времени встряхивали для перемешивания лунок и затем инкубировали при 37°C в течение ночи. На следующий день среду удаляли и клетки промывали фосфатно-солевым буферным раствором Дульбекко (Gibco). Клетки лизировали с применением буфера для лизиса MPER (Pierce, Рокфорд, штат Иллинойс, США), содержащего ингибиторы фосфатазы и протеазы Halt (Pierce, Рокфорд, штат Иллинойс, США) и смесь ингибиторов фосфатазы 2 (Sigma, Сент-Луис, штат Миссури, США), при 4°C в течение 10 мин со встряхиванием.

Измеряли клеточные уровни фосфо-серина 318 ATG13 (pATG13) с использованием способа, основанного на ELISA. Антитело к общему ATG13 (номер по каталогу Cell Signaling 13273) применяли для покрытия лунок. Планшет инкубировали при 4°C в течение ночи и промывали с помощью буфера для промывания ELISA (номер по каталогу Biolegend 421601). Лунки затем блокировали разбавителем для анализа (номер по каталогу Biolegend 421203) в течение 1 ч при комнатной температуре. Лунки планшета промывали буфером для промывания ELISA. Лизат клеток добавляли в лунки и инкубировали при комнатной температуре в течение 2 ч. Лунки планшета промывали буфером для промывания ELISA. Биотинилированное антитело к pS318-ATG13 (номер по каталогу 600-401-C49 Rockland Immunochemicals) добавляли в разбавителе для анализа и добавляли в каждую лунку и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч. Лунки планшета промывали буфером для промывания ELISA. Конъюгат стрептавидин-пероксидаза хрена (номер по каталогу Thermo Fisher 21140) добавляли в разбавителе для анализа и добавляли в каждую лунку и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч. Лунки планшета промывали буфером для промывания ELISA. Субстрат TMB с высокой чувствительностью (номер по каталогу Biolegend 421101) добавляли в каждую лунку и инкубировали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакцию останавливали с помощью 2 н. серной кислоты. Планшет анализировали на планшет-ридере, измеряющем коэффициент поглощения при 450 и 540 нм (фоновый). Сигнал рассчитывали, сначала вычитая фоновый коэффициент поглощения при 540 нм из коэффициента поглощения при 450 нм для каждой лунки. Затем скорректированный фоновый коэффициент поглощения при 450 нм для лунок, не содержащих тестируемый раствор, вычитали из коэффициента поглощения для лунок с тестируемым раствором. Данные сравнивали с лунками, содержащими контроль, для определения % фосфорилирования ATG13. GraphPad Prism применяли для расчета значений IC₅₀.

Пример 137. Уровни pATG13 мутантных клеток HRas T24 после обработки ингибиторами ULK в комбинации с траметинибом

Клетки рака мочевого пузыря человека T24 (25000 клеток/лунка) добавляли в 96-луночный планшет с обработанной культурой клеток ткани в 100 мкл предварительно подогретой среды DMEM, обогащенной 10% характеризованной эмбриональной телячьей сывороткой (Invitrogen, Карлсбад, штат Калифорния, США), 100 единиц/мл пенициллина G и 100 мкг/мл стрептомицина и оставляли расти в течение ночи при 37°C, 5% CO₂ и 95% влажности. На следующий день 100 мкл среды, содержащей траметиниб или DMSO в качестве контроля добавляли в лунки. Конечная концентрация траметиниба в лунках составляла 250 нМ. Добавляли тестируемое соединение для зависимости доза-ответ (0,5 мкл на лунку). DMSO (0,5 мкл) добавляли в контрольные лунки. Планшет в течение непродолжительного времени встряхивали для перемешивания лунок и затем инкубировали при 37°C в течение ночи. На следующий день среду удаляли и клетки промывали фосфатно-солевым буферным раствором Дульбекко (Gibco). Клетки лизировали с применением буфера для лизиса MPER (Pierce, Рокфорд, штат Иллинойс, США), содержащего ингибиторы фосфатазы и протеазы Halt (Pierce, Рокфорд, штат Иллинойс, США) и смесь ингибиторов фосфатазы 2 (Sigma, Сент-Луис, штат Миссури, США), при 4°C в течение 10 мин со встряхиванием.

Измеряли клеточные уровни фосфо-серина 318 ATG13 (pATG13) с использованием способа, основанного на ELISA. Антитело к общему ATG13 (номер по каталогу Cell Signaling 13273) применяли для покрытия лунок. Планшет инкубировали при 4°C в течение ночи и промывали с помощью буфера для промывания ELISA (номер по каталогу Biolegend 421601). Лунки затем блокировали разбавителем для анализа (номер по каталогу Biolegend 421203) в течение 1 ч при комнатной температуре. Лунки планшета промывали буфером для промывания ELISA. Лизат клеток добавляли в лунки и инкубировали при комнатной температуре в течение 2 ч. Лунки планшета промывали буфером для промывания ELISA. Биотинилированное антитело к pS318-ATG13 (номер по каталогу 600-401-C49 Rockland Immunochemicals) добавляли в разбавителе для анализа и добавляли в каждую лунку и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч. Лунки планшета промывали буфером для промывания ELISA. Конъюгат стрептавидин-пероксидаза хрена (номер по каталогу Thermo Fisher 21140) разбавляли в разбавителе для анализа и добавляли в каждую лунку и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч. Лунки планшета промывали буфером для промывания ELISA. Субстрат TMB с высокой чувствительностью (номер по каталогу Biolegend 421101) добавляли в каждую лунку и инкубировали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакцию останавливали с помощью 2 н. серной кислоты. Планшет анализировали на планшет-ридере, измеряющем коэффициент поглощения при 450 и 540 нм (фоновый). Сигнал рассчитывали, сначала вычитая фоновый коэффициент поглощения при 540 нм из коэффициента поглощения при 450 нм для каждой лунки. Затем скорректированный фоновый коэффициент поглощения при 450 нм для лунок, не содержащих тестируемый раствор, вычитали из коэффициента поглощения для лунок с тестируемым раствором. Данные сравнивали с лунками, содержащими контроль, для определения % фосфорилирования ATG13. GraphPad Prism применяли для расчета значений IC₅₀.

Таблица 2. Ингибирование киназы ULK в клеточных линиях с мутантным Ras или мутантным BRAF иллюстративными соединениями показано в табл. I

№ примера (соединения)	A549 pATG13 ELISA	MiaPaca-2 pATG13 ELISA	HCT-116 pATG13 ELISA	T24 pATG13 ELISA	A375 pATG13 ELISA
4	+++	+++			
7	++++				
8	++				
10	++	++			
11	++	+	+		+
12	+	+			
13	+	+			
14	+	+	+	+	+
16	+	+			
19	++	++			
20	+++	++	++		
21	+++	++			
23	+	+	+		+
26	++	+			
27	++	++			
28	++	++			
30	+++	++			
31	+++	++			
33	++	+			
34	+	+	+	++	
35	++	++			
36	++++	++++			
37	++	+			+++
39	+	+	+	+	+
40	+	+			
41	+	+	+	+	+
42	+	+			
44	+	+			
46	+	+	++	++	++
47	++	+++	++		+++
50	++++	++++			
52	+	+	+		++
54	+	+	+		

55	++	+	+		++
57	++++				
58	++	+	+		
60	++	++	+		+++
62	++	+			
65	+	++			
67	++	++			
68	+	+			
69	+	+	+		
70	+	+	+	+	+
71		++++			
72		+++			
73	++	++	+		+
74	+	+	+	+	
75	++	+	++		++
76	+	+	+	+	
79	++	+			
80	++++	++			
81	++	+			
82	++	++			
84	+	+	+	++	++
85	+	+	++		++
86	+	+	++	++	+
87	+++	+++			
88	+++	++			
91	++	++++			
92	+++	++			
99	+	++		++	++
100	++	++			
101	+++	++++			
102	++	++			
103	+	+			
105	+	+	+		
106	+	+	+		
107	+	+			
109	++++				
110	++	+			
112	++	++			
116	++	+			
117	++	+			
119	++	+			
120	++	++			

122	+++	++			
123	+				
124	+	+			
125	+	+			
126	++	+			
127	++	++			
129	+++	++			
130	+++	+++			
131	++	+++			
132	++	+			
137	++	+			
147	++	++			
148	+	+			
150	++	+			

Для табл. 2, "+" относится к IC_{50} , составляющему более 10 нМ и менее или равному 100 нМ;

"++" относится к IC_{50} , составляющему более 100 нМ и менее или равному 300 нМ;

"+++ " относится к IC_{50} , составляющему более 300 нМ и менее или равному 600 нМ; и

"++++" относится к IC_{50} , составляющему более 600 нМ.

Пример 138. Биохимический анализ в отношении LRRK2 (SEQ. ID NO: 4)

Активность киназы LRRK2 определяли спектроскопически с применением анализа с использованием комбинации пируваткиназы/лактатдегидрогеназы, в котором осуществляется непрерывный мониторинг зависящего от гидролиза АТФ окисления NADH (например, Schindler et al. Science (2000) 289: 1938-1942). Анализы проводили в 384-луночных планшетах (конечный объем 100 мкл) с применением 26,4 нМ LRRK2 (Thermo Fisher), 0,1 мМ пептидного субстрата (RLGRDKYKTLRQIRQ), 1,5 единиц пируваткиназы, 2,1 единиц лактатдегидрогеназы, 1 мМ фосфоенолпирувата, 0,28 мМ NADH и 1 мМ АТФ в буфере для анализа (100 мМ Трис, рН 7,5, 15 мМ $MgCl_2$, 0,5 мМ DTT, 0,004% (вес/об.) BSA и 0,004% Triton X-100). Ингибирование LRRK2 измеряли путем добавления серийных разведений испытуемого соединения (конечная концентрация в анализе 1% DMSO). Мониторинг снижения значения поглощения при 340 нм осуществляли непрерывно в течение 6 ч при 30°C на устройстве для считывания микропланшетов с несколькими режимами (BioTek). Скорость реакции рассчитывали с применением отрезка времени 2-3 часа. Скорость реакции при каждом значении концентрации соединения преобразовывали в процент ингибирования с применением контролей (т.е. реакция без испытуемого соединения и реакция с известным ингибитором) и значения IC_{50} рассчитывали с применением программного обеспечения в Prism (программное обеспечение GraphPad).

Последовательность белка LRRK2 (остатки 970-2528; SEQ. ID NO: 4)

MAPILGYWKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFPN
 LPYYIDGDVKL TQSMAIRYIADKHNMLGGCPKERAEISMLEGAVLDIRYGVSRIAYSKD
 FETLKVDFLSKLPMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLD
 AFPKLVCFKKRIEAIQIDKYLKSSKYIAWPLQGWQATFGGGDHPPKSDLVPRHNQTSL
 YKAGTMHSDSISSLASEREYITSLDLSANELRDIDALSQCCISVHLEHLEKLELHQNAL
 TSFPQQLCETLKS LTHLDLHSNKFTSFPSYLLKMSCIANLDVSRNDIGPSVVLDPVTKCPT
 LKQFNLSYNQLSFVPENLTDVVEKLEQLILEGNKISGICSPRLRLKELKILNLSKNHISSLSE
 NFLEACPKNVESFSARMNFLAAMPFLPPSMTILKLSQNKFSCEIPAILNPLHLRSLDMSSND
 IQYLPGPAHWKSLNLRRELLFSHNQISILDSEKAYLWSRVEKLHLSHNKLEKPEIGCLE
 NLTSLDVSYNLELRSFPNEMGKLSKIWDLPDELHLNDFDKHIGCKAKDIIRFLQORLKK
 AVPYNRMKLMIVGNTGSGKTLLQQLMKTKKSDLGMQSATVVIDVKDWPIQIRDKRK
 RDLVLNVWDFAGREEFYSTHPHMTQRALYLAVDLSKGQAEVDAMKPWLFNIKARA
 SSSPVILVGHLDVSEKQRKACMSKITKELLNKRGFPAIRDYHFVNATEESDALAKL
 RKTIINESLNFKIRDQLVVGQLIPDCYVELEKIILSERKNVPIEFPVIDRKRLQLVRENQL
 QLDENELPHAVHFLNESGVLLHFQDPALQLSDLYFVEPKWLCKIMAQILTVKVEGCPKH
 PKGIISRRDVEKFLSKKRKFPKNYMSQYFKLLEKFQIALPIGEEYLLVPSSLSDHRPVIELP
 HCENSEIIRLYEMPYPFMGFWSRLINRLLLEISPYMLSGRERALRPNRMYWRQGIYLNWS
 PEAYCLVGSEVLNHPESFLKITVPSCRKGCILLGQVVDHIDSLMEEWFPGLLEIDICGEG
 ETLLKKWALYSFNDGEEHQKILLDDLMKKAEEGDLLVNPDPRLTIPISQIAPDLILADL
 PRNIMLNNDELEFEQAPEFLLDGDSFGSVYRAAYEGEEVAVKIFNKHTSLRLLRQELVV
 LCHLHHPSSLISLLAAGIRPRMLVMELASKGSLDRLLQQDKASLTRLQHRIALHVADGL
 RYLHSAMIIYRDLKPHNVLLFTLYPNAIIAKIADYGIAYCCRMGIKTEGTPGFRAPEV
 ARGNVIIYNQADVYSFGLLYDILTTGGRIVEGLKFPNEFDELEIQGKLPDPVKEYGCAP
 WPMVEKLIKQCLKENPQERPTSAQVFDILNSAELVCLTRRILLPKNVIVECMVATHHNSR
 NASIWLGCGHTRDQLSFLDLNTEGYTSEEVADSRILCLALVHLPVEKESWIVSGTQSGT
 LLVINTEDGKKRHTLEKMTDSVTCLYCNSFSKQSKQKNFLLVGTADGKLAIFEDKTVKL
 KGAAPLKILNIGNVSTPLMCLSESTNSTERNVMWGGCGTKIFSFSNDFTIQKLIETRSQL
 FSYAASFSDSNIITVVVDTALYIAKQNSPVVEVWDKKTTEKLCGLIDCVHFLREVMVKENK
 ESKHKMSYSGRVKTLCLQKNTALWIGTGGGHILLDLSTRRLIRVIYNFCNSVRVMMTA
 QLGSLKNVMLVLGYNRKNTEGTQKQKEIQSCLTVWDINLPHEVQNLEKHIEVRKELAE
 KMRRTSVE

Таблица 3. Ингибирование активности киназы LRRK2 иллюстративными соединениями
 показано в табл. 1

№ примера (соединения)	LRRK2
1	++++
2	+
5	++
14	+
18	+
33	+++

35	+
37	++
39	+
41	+
46	++
47	++
48	++
49	++
50	+
51	+
52	+
55	++
56	++
58	++
61	++++
64	+
68	++
69	+++
70	+
74	+++
76	++
78	++
79	++
84	++
86	+
87	+++
90	+++
92	++++
93	++
99	+
105	+
106	++
107	++
108	+
109	+
111	++
112	++
113	++
114	+
115	++
116	+
117	+
118	+
119	++
120	++
122	+
123	++
124	++
125	+
126	+
127	+++
129	++++
131	++
132	+
147	+++
148	++

Для табл. 3, "+" относится к IC_{50} , составляющему более 1 нМ и менее или равному 100 нМ;
 "+ +" относится к IC_{50} , составляющему более 100 нМ и менее или равному 300 нМ;
 "+ + +" относится к IC_{50} , составляющему более 300 нМ и менее или равному 600 нМ; и
 "+ + + +" относится к IC_{50} , составляющему более 600 нМ.

Пример 139. Оценка ингибиторов ULK при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы (PDAC) *in vitro* и *in vivo*

Ингибиторы ULK будут оценены с использованием анализа потока при PDAC, и IC_{50} соединений панели из нескольких клеточных линий PDAC, включая клетки, полученные из первичных опухолей

Trp53^{lox/+}, LSL-Kras^{G12D}, Rosa-rtTA^{LSL}, p48Cre⁺), будет определена с применением анализа клоногенности 2D и анализа с использованием органелл 3D, в отсутствие или в присутствии траметиниба.

Будет оценено ингибирование аутофагического потока с применением репортеров потока в опухолях PDAC in vivo с применением изогенных ортотопических моделей после однократной дозы и многократных доз.

Терапевтическая эффективность ингибиторов ULK в моделях PDAC будет оценена посредством (i) оценки кинетики опухоли PDAC подкожно; (ii) оценки кинетики опухоли PDAC (черные мыши C57 с имплантированным КРС) ортотопически в поджелудочной железе изогенных моделей; (iii) оценки кинетики роста опухоли в изогенных моделях с использованием ингибиторов ULK и ингибиторов MEK; (iv) оценки соединений в локальной модели PDAC; (v) оценки гистологических изменений в микросреде опухоли; (vi) оценки изменений в инфильтратах иммунных клеток в опухолях при ингибировании ингибиторами ULK; (vii) оценки эффективности ингибиторов ULK в комбинации с блокировкой точек иммунного ответа.

Эквиваленты

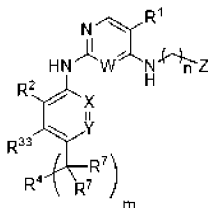
Хотя конкретные варианты осуществления были рассмотрены, предоставленное выше описание является иллюстративными и неограничивающими. Множество вариаций вариантов осуществления будут ясны специалистам в данной области при прочтении данного описания. Полный объем раскрытого должен быть определен посредством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

Если не указано иное, все числа, указывающие количества ингредиентов, условия реакций и т.д., применяемые в описании и формуле изобретения, следует понимать, как модифицированные во всех случаях термином "приблизительно".

Соответственно, если не указано иное, числовые параметры, представленные в данном описании, и прилагаемая формула изобретения являются приблизительными и могут различаться в зависимости от необходимых для получения свойств.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное



формулой I,

или его фармацевтически приемлемая соль, где

W представляет собой CH или N;

X представляет собой CH или N;

Y представляет собой C(R³) или N;

R¹ выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C₁-C₅-алкила и C₃-C₅-циклоалкила, где каждый C₁-C₅-алкил и C₃-C₅-циклоалкил может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя атомами фтора;

R² выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, C₁-C₅-алкила, C₃-C₆-циклоалкила, C₂-C₅-алкенила, C₁-C₅-алкинила, C₁-C₅-алкокси и C₁-C₅-алкокси-C₂-C₅-алкила, где каждый C₁-C₅-алкил, C₃-C₆-циклоалкил, C₂-C₅-алкенил, C₂-C₅-алкинил и C₁-C₂-алкокси может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя атомами фтора или циано группами;

каждый вариант R³ и R³³ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, C₁-C₆-алкила и C₁-C₆-алкокси, где каждый C₁-C₆-алкил и C₁-C₆-алкокси может быть необязательно замещен одним или более атомами фтора;

R⁴ выбран из группы, состоящей из B, D, NR⁶R⁹, NR⁶-(C(R¹⁰)₂)_p-NR⁹R⁹, C(O)-NR⁶R⁹, C(O)-B, C(O)-D и CN;

B выбран из N-связанного гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота и необязательно содержащего дополнительный атом азота или кислорода в кольце, и 5-членного гетероарила, содержащего по меньшей мере один атом азота, где B может быть необязательно замещен по одному или более доступным атомам углерода R⁷ и может быть необязательно замещен по доступному атому азота R⁹;

D выбран из C-связанного гетероцикла, содержащего по меньшей мере один атом азота и необязательно содержащего дополнительный атом азота или кислорода в кольце, и 5-членного гетероарила, содержащего по меньшей мере один атом азота, где D может быть необязательно замещен по одному или более доступным атомам углерода R⁷ и может быть необязательно замещен по доступному атому азота

R⁹;

каждый вариант R⁵ независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆-алкила, C₃-C₆-циклоалкила и C₄-C₁₀-гетероциклила, где каждый C₁-C₆-алкил и C₃-C₆-циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более атомами фтора;

каждый вариант R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆-алкила, C₃-C₆-циклоалкила, циано и (C(R¹⁰)₂)_h-NR⁹R⁹, где каждый C₁-C₆-алкил и C₃-C₆-циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более атомами фтора, или два R⁷ соединены вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием оксо;

каждый вариант R⁶ и R⁹ независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆-алкила, C₃-C₆-циклоалкила, C₁-C₅-алкокси-C₂-C₅-алкила, C(=O)R⁵, SO₂R⁵ и C-связанного гетероциклила, содержащего по меньшей мере один азот и необязательно содержащего дополнительный азот или кислород в кольце, и гетероарила, где каждый C₁-C₆-алкил и C₃-C₆-циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более атомами фтора;

каждый вариант R¹⁰ независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₃-алкила и C₃-C₅-циклоалкила, где каждый C₁-C₃-алкил и C₃-C₅-циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более атомами фтора, или два R¹⁰ соединены вместе с углеродом, к которому они присоединены, с образованием C₃-C₅-циклоалкила;

Z выбран из группы, состоящей из 4-членного кольца лактама, связанного через атом азота, и 6-10-членного кольца лактама, связанного через атом азота, где атом кольца лактама может необязательно представлять собой кислород или NR⁶, и доступный атом углерода в 4-членном кольце лактама, или 6-10-членное кольцо лактама необязательно замещено R³⁶;

каждый вариант R³⁶ независимо выбран из C₁-C₆-алкила и C₃-C₆-циклоалкила, где каждый C₁-C₆-алкил и C₃-C₆-циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более атомами фтора, или два R³⁶ соединены вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием C₃-C₆-циклоалкила;

h равняется 1, 2 или 3;

m равняется 0, 1, 2 или 3;

p равняется 2, 3 или 4 и

r равняется 2 или 3;

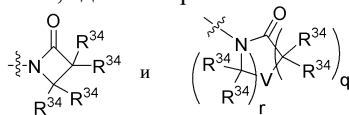
при условии, что X и Y одновременно не представляют собой N.

2. Соединение по п.1, где W представляет собой N.

3. Соединение по п.1 или 2, где X представляет собой CH и Y представляет собой N.

4. Соединение по п.1 или 2, где X представляет собой CH и Y представляет собой C(R³).

5. Соединение по любому из пп.1-4, где Z выбран из



где

V выбран из группы, состоящей из кислорода, C(R³⁴)₂ и NR⁶;

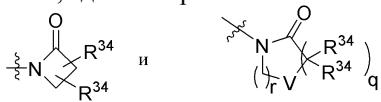
каждый R³⁴ независимо выбран из H и R³⁶, где каждый R³⁶ независимо выбран из C₁-C₆-алкила и C₃-C₆-циклоалкила, или два R³⁶ соединены вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием C₃-C₆-циклоалкила;

q равняется 0, 1, 2 или 3 и

г равняется 2 или 4;

при условии, что, если q равняется 0, то г не равняется 2.

6. Соединение по любому из пп.1-4, где Z выбран из



где

V выбран из группы, состоящей из кислорода, C(R³⁴)₂ и NR⁶;

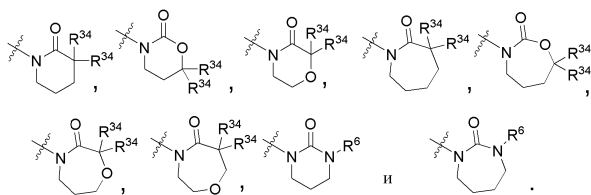
каждый R³⁴ независимо выбран из H и R³⁶, где каждый R³⁶ независимо выбран из C₁-C₆-алкила и C₃-C₆-циклоалкила, или два R³⁶ соединены вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием C₃-C₆-циклоалкила;

q равняется 0, 1, 2 или 3 и

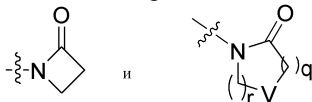
г равняется 2 или 3;

при условии, что, если q равняется 0, то г не равняется 2.

7. Соединение по любому из пп.1-4, где Z выбран из группы, состоящей из



8. Соединение по любому из пп.1-4, где Z выбран из



где

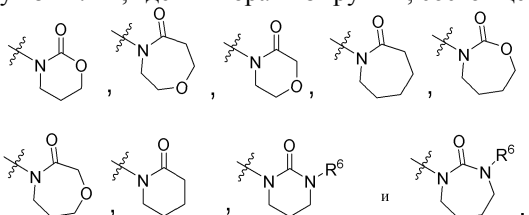
V выбран из группы, состоящей из кислорода, $C(R^{34})_2$ и NR^6 ;

q равняется 0, 1, 2 или 3 и

г равняется 2 или 3;

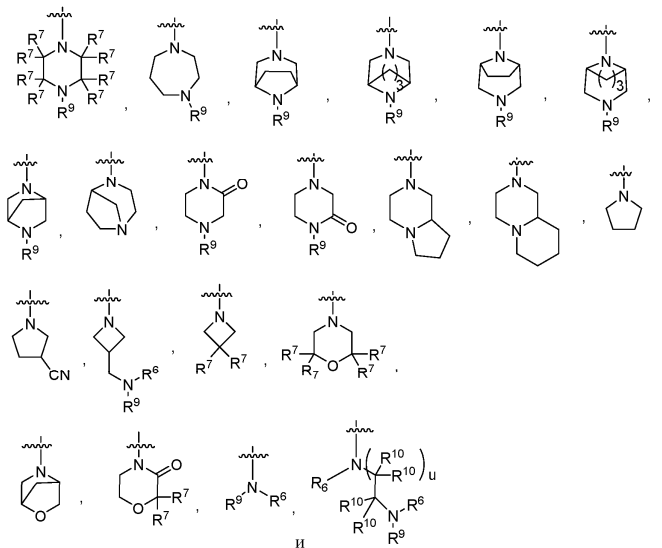
при условии, что если q равняется 0, то г не равняется 2.

9. Соединение по любому из пп.1-4, где Z выбран из группы, состоящей из



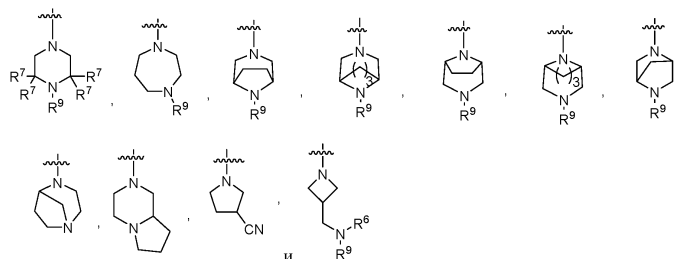
10. Соединение по любому из пп.1-9, где R^4 представляет собой В.

11. Соединение по любому из пп.1-9, где R^4 выбран из группы, состоящей из

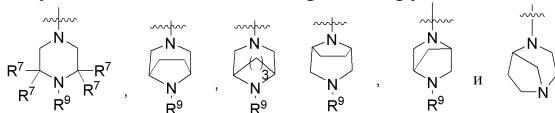


где u равняется 1 или 2.

12. Соединение по любому из пп.1-11, где R^4 выбран из группы, состоящей из



13. Соединение по любому из пп.1-12, где R^4 выбран из группы, состоящей из

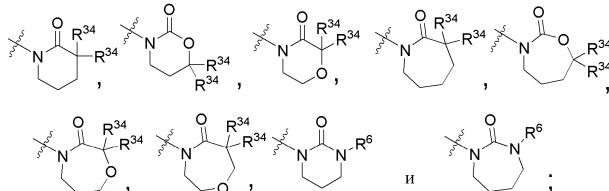


C_1-C_6 -алкил и C_3-C_6 -циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более атомами фтора;

каждый вариант R^5 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1-C_6 -алкила, C_3-C_6 -циклоалкила и гетероциклила, где каждый C_1-C_6 -алкил и C_3-C_6 -циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более атомами фтора;

каждый вариант R^7 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_1-C_6 -алкила и C_3-C_6 -циклоалкила, где каждый C_1-C_6 -алкил и C_3-C_6 -циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более атомами фтора или два R^7 соединены вместе с атомом, к которому они присоединены с образованием оксо;

Z выбран из группы, состоящей из



каждый вариант R^{34} независимо выбран из H и R^{36} , где в каждом варианте R^{36} независимо выбран из C_1-C_6 -алкила и C_3-C_6 -циклоалкила, где каждый C_1-C_6 -алкил и C_3-C_6 -циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более атомами фтора, или два R^{36} соединены вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием C_3-C_6 -циклоалкила.

33. Соединение по п.32, где R^1 выбран из группы, состоящей из галогена, C_1-C_5 -алкила и C_3-C_5 -циклоалкила, где C_1-C_5 -алкил может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, представляющими собой фтор.

34. Соединение по п.32 или 33, где R^1 представляет собой CF_3 .

35. Соединение по п.32 или 33, где R^1 представляет собой CF_2H .

36. Соединение по п.32 или 33, где R^1 представляет собой галоген.

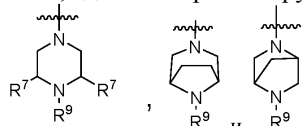
37. Соединение по п.32, 33 или 36, где R^1 представляет собой бром.

38. Соединение по п.32 или 33, где R^1 представляет собой циклопропил.

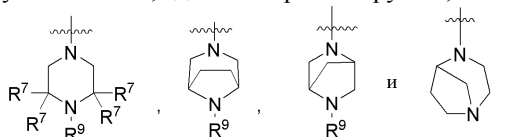
39. Соединение по любому из пп.32-38, где R^2 выбран из группы, состоящей из C_1-C_2 -алкила.

40. Соединение по любому из пп.32-38, где R^2 выбран из группы, состоящей из C_1-C_2 -алкила, C_3-C_4 -циклоалкила, брома и хлора.

41. Соединение по любому из пп.32-40, где R^4 выбран из группы, состоящей из



42. Соединение по любому из пп.32-40, где R^4 выбран из группы, состоящей из



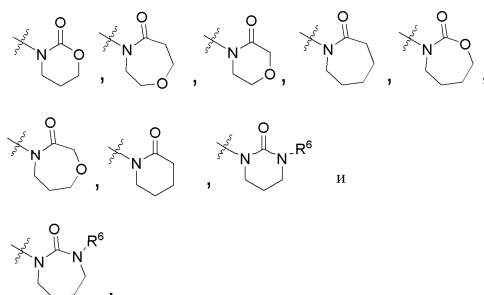
43. Соединение по любому из пп.32-42, где в каждом варианте R^6 и R^9 независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_1-C_6 -алкила и C_3-C_6 -циклоалкила, где каждый C_1-C_6 -алкил и C_3-C_6 -циклоалкил необязательно замещен одним или более атомами фтора.

44. Соединение по любому из пп.32-43, где в каждом варианте R^7 представляет собой H.

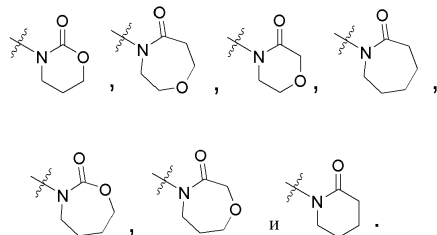
45. Соединение по любому из пп.32-44, где в каждом варианте R^{34} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_1-C_5 -алкила, где C_1-C_5 -алкил может быть необязательно замещен одним, двумя или тремя атомами фтора.

46. Соединение по любому из пп.32-44, где два R^{34} соединены вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием C_3-C_6 -циклоалкила.

47. Соединение по любому из пп.32-46, где Z выбран из группы, состоящей из

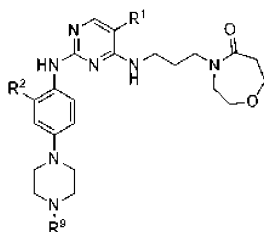


48. Соединение по любому из пп.32-47, где Z выбран из группы, состоящей из



49. Соединение по любому из пп.32-48, где n равняется 3.

50. Соединение, представленное



формулой ПА.2-А,

где

R^1 выбран из группы, состоящей из CF_3 , CF_2H , брома, хлора и циклопропила;

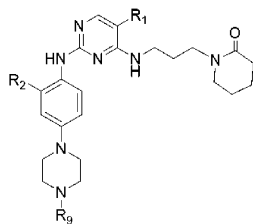
R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила и галогена; и

R^9 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_3 -алкила, H и C_3 - C_5 -циклоалкила.

51. Соединение по п.50, где R^1 представляет собой CF_3 ; R^2 выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; и R^9 выбран из C_1 - C_3 -алкила и H.

52. Соединение по п.50, где R^1 представляет собой бром; R^2 выбран из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора и R^9 выбран из C_1 - C_3 -алкила и H.

53. Соединение, представленное



формулой ПА.7-А,

где

R^1 выбран из группы, состоящей из брома, хлора, CF_3 , CF_2H и циклопропила;

R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила и галогена; и

R^9 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_3 -алкила, H и C_3 - C_5 -циклоалкила.

54. Соединение по п.53, где R^1 представляет собой CF_3 ;

R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; и

R^9 выбран из C_1 - C_3 -алкила и H.

55. Соединение по п.53, где

R^1 представляет собой бром;

R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; и

R^9 выбран из C_1 - C_3 -алкила и H.

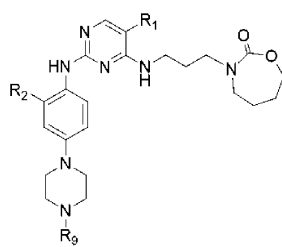
56. Соединение по п.53, где

R^1 представляет собой CF_2H ;

R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; и

R^9 выбран из C_1 - C_3 -алкила и H.

57. Соединение, представленное



формулой 10А.8-А,

где

R^1 выбран из группы, состоящей из брома, хлора, CF_3 , CF_2H и циклопропила;

R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила и галогена; и

R^9 представляет собой C_1 - C_3 -алкил, H или C_3 - C_5 -циклоалкил.

58. Соединение по п.57, где

R^1 представляет собой CF_3 ;

R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; и

R^9 выбран из C_1 - C_3 -алкила и H.

59. Соединение по п.57, где R^1 представляет собой бром;

R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; и

R^9 выбран из C_1 - C_3 -алкила и H.

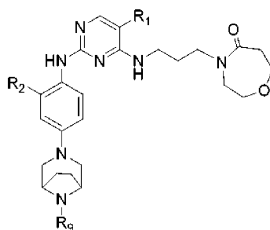
60. Соединение по п.57, где

R^1 представляет собой CF_2H ;

R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; и

R^9 выбран из C_1 - C_3 -алкила и H.

61. Соединение, представленное



формулой 10А.11-А,

где

R^1 выбран из группы, состоящей из брома, хлора, CF_3 , CF_2H и циклопропила;

R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила и галогена; и

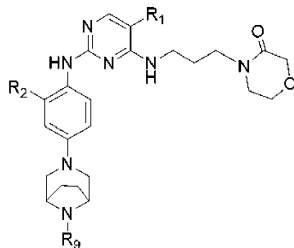
R^9 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_3 -алкила, H и C_3 - C_5 -циклоалкила.

62. Соединение по п.61, где R^1 представляет собой CF_3 ; R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; и R^9 выбран из C_1 - C_3 -алкила и H.

63. Соединение по п.61, где R^1 представляет собой бром; R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; и R^9 выбран из C_1 - C_3 -алкила и H.

64. Соединение по п.61, где R^1 представляет собой CF_2H ; R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; и R^9 выбран из C_1 - C_3 -алкила и H.

65. Соединение, представленное



формулой 10А.14-А,

где

R^1 выбран из группы, состоящей из брома, хлора, CF_3 , CF_2H и циклопропила;

R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила и галогена; и

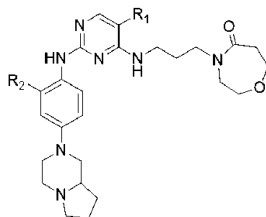
R^9 представляет собой C_1 - C_3 -алкил, H или C_3 - C_5 -циклоалкил.

66. Соединение по п.65, где R^1 представляет собой CF_3 ; R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; и R^9 выбран из C_1 - C_3 -алкила и H.

67. Соединение по п.65, где R^1 представляет собой бром; R^2 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_2 -алкила, C_3 - C_4 -циклоалкила, брома и хлора; и R^9 выбран из C_1 - C_3 -алкила и H.

68. Соединение по п.65, где R¹ представляет собой CF₂H; R² выбран из группы, состоящей из C₁-C₂-алкила, C₃-C₄-циклоалкила, брома и хлора; и R⁹ выбран из C₁-C₃-алкила и H.

69. Соединение, представленное



формулой ПА.38-А,

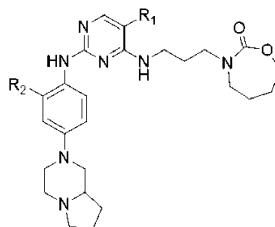
где R¹ выбран из группы, состоящей из брома, хлора, CF₃, CF₂H и циклопропила; и R² выбран из группы, состоящей из C₁-C₂-алкила, C₃-C₄-циклоалкила и галогена.

70. Соединение по п.69, где R¹ представляет собой CF₃ и R² выбран из группы, состоящей из C₁-C₂-алкила, C₃-C₄-циклоалкила, брома и хлора.

71. Соединение по п.69, где R¹ представляет собой бром и R² выбран из группы, состоящей из C₁-C₂-алкила, C₃-C₄-циклоалкила брома и хлора.

72. Соединение по п.69, где R¹ представляет собой CF₂H; R² выбран из группы, состоящей из C₁-C₂-алкила, C₃-C₄-циклоалкила, брома и хлора.

73. Соединение, представленное



формулой ПА.44-А,

где

R¹ выбран из группы, состоящей из брома, хлора, CF₃, CF₂H и циклопропила; и

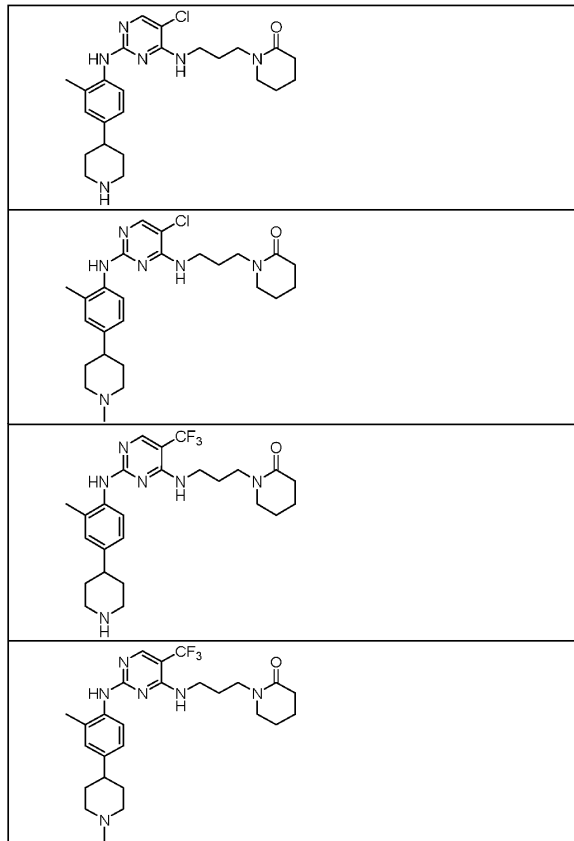
R² выбран из группы, состоящей из C₁-C₂-алкила, C₃-C₄-циклоалкила и галогена.

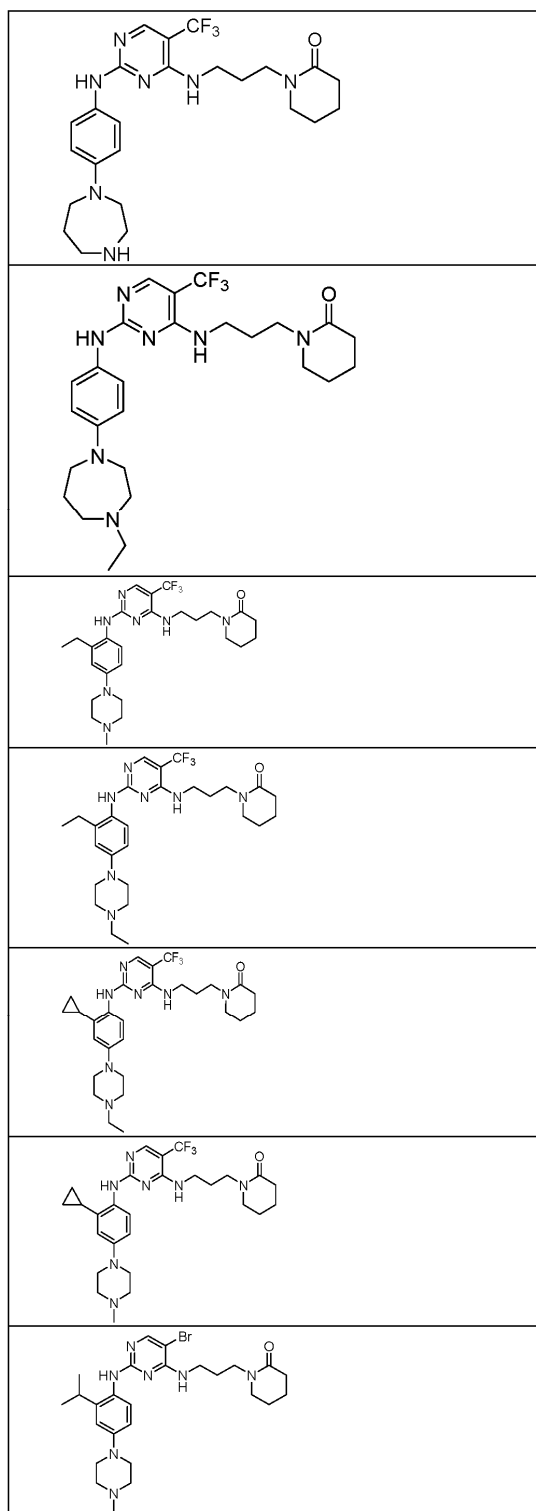
74. Соединение по п.73, где R¹ представляет собой CF₃ и R² выбран из группы, состоящей из C₁-C₂-алкила, C₃-C₄-циклоалкила, брома и хлора.

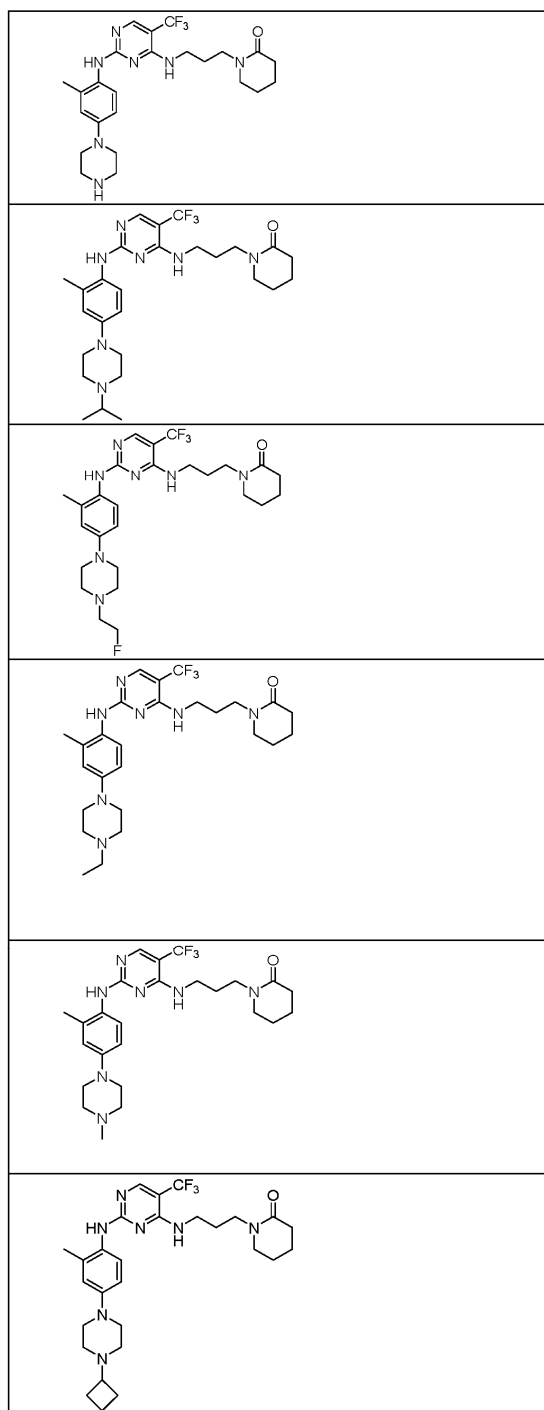
75. Соединение по п.73, где R¹ представляет собой бром и R² выбран из группы, состоящей из C₁-C₂-алкила, C₃-C₄-циклоалкила брома и хлора.

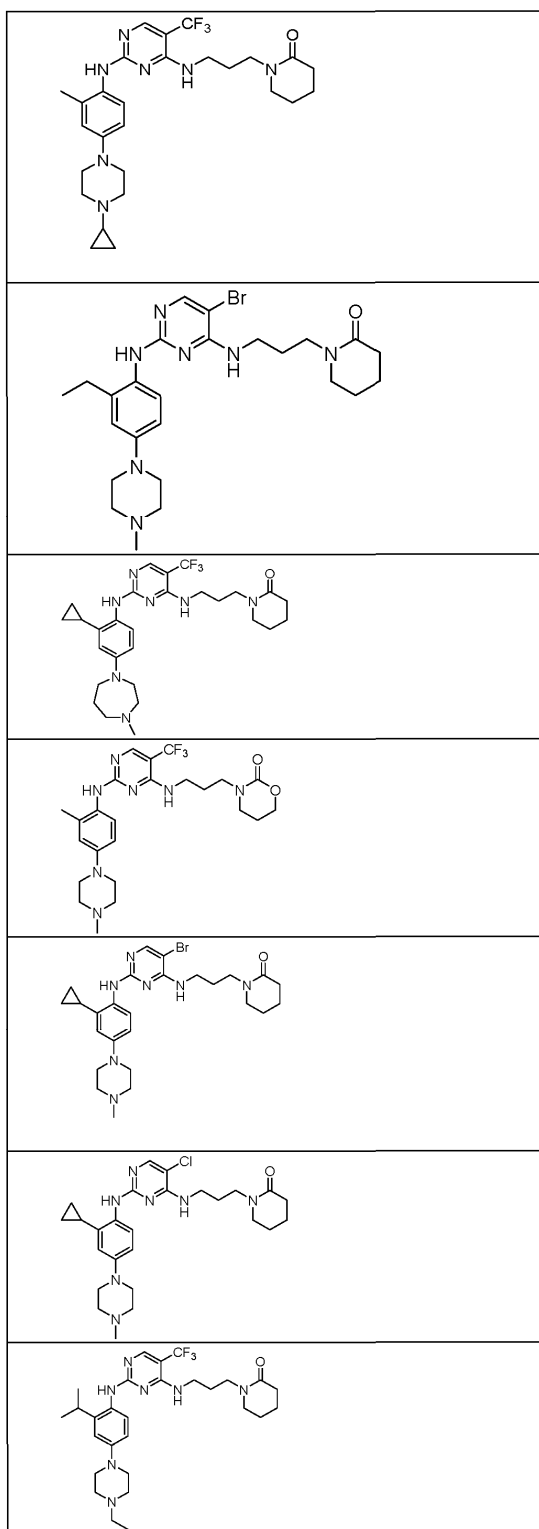
76. Соединение по п.73, где R¹ представляет собой CF₂H и R² выбран из группы, состоящей из C₁-C₂-алкила, C₃-C₄-циклоалкила брома и хлора.

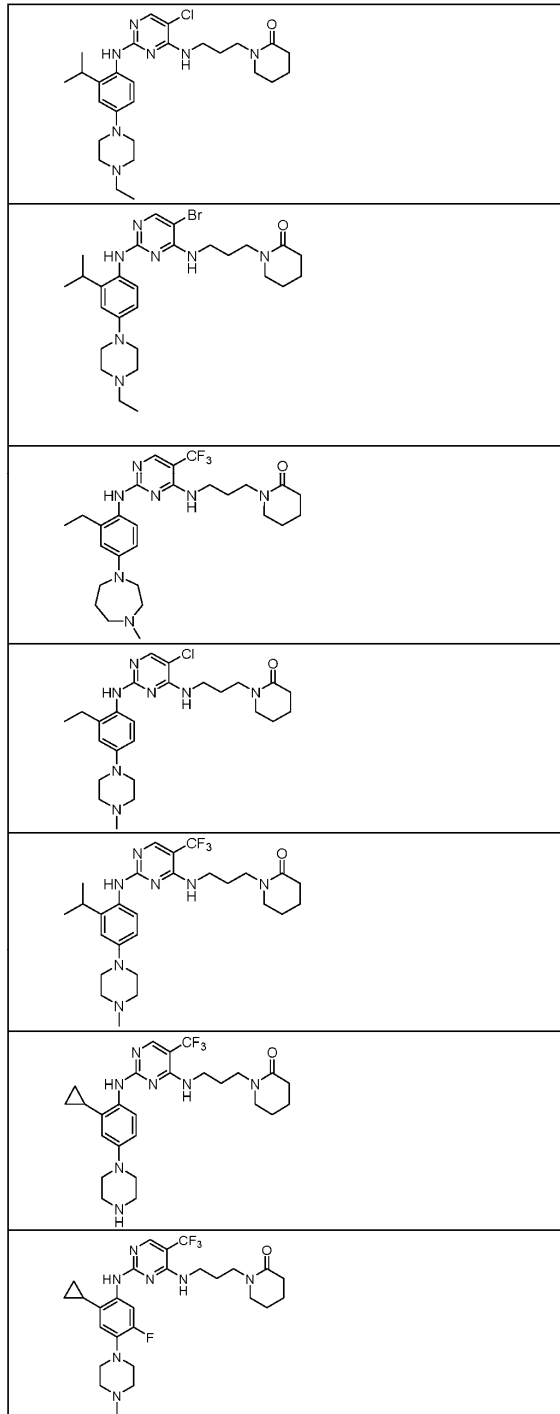
77. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из 1-(3-((5-бром-2-((2-циклопропил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((4-(4-этилпиперазин-1-ил)-2-метилфенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((5-хлор-2-((2-циклопропил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((2-циклопропил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((5-хлор-2-((2-метил-4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, (R)-1-(3-этил-4-((4-((3-(2-оксопиперидин-1-ил)пропил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)пирролидин-3-карбонитрила, 1-(3-((2-((4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)-2-метилфенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((5-бром-2-((2-изопропил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((2-этил-4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((2-циклопропил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 4-(3-циклопропил-4-((4-((3-(2-оксопиперидин-1-ил)пропил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)-1-метилпиперазин-2-она, 1-(3-((5-бром-2-((4-(4-этилпиперазин-1-ил)-2-изопропилфенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((2-этил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((2-метил-4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((5-хлор-2-((4-(4-этилпиперазин-1-ил)-2-изопропилфенил)амино)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((2-циклопропил-4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((2-циклопропил-5-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-2-она, 1-(3-((2-((2-метил-4-(пиперазин-1-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)пропил)пи-

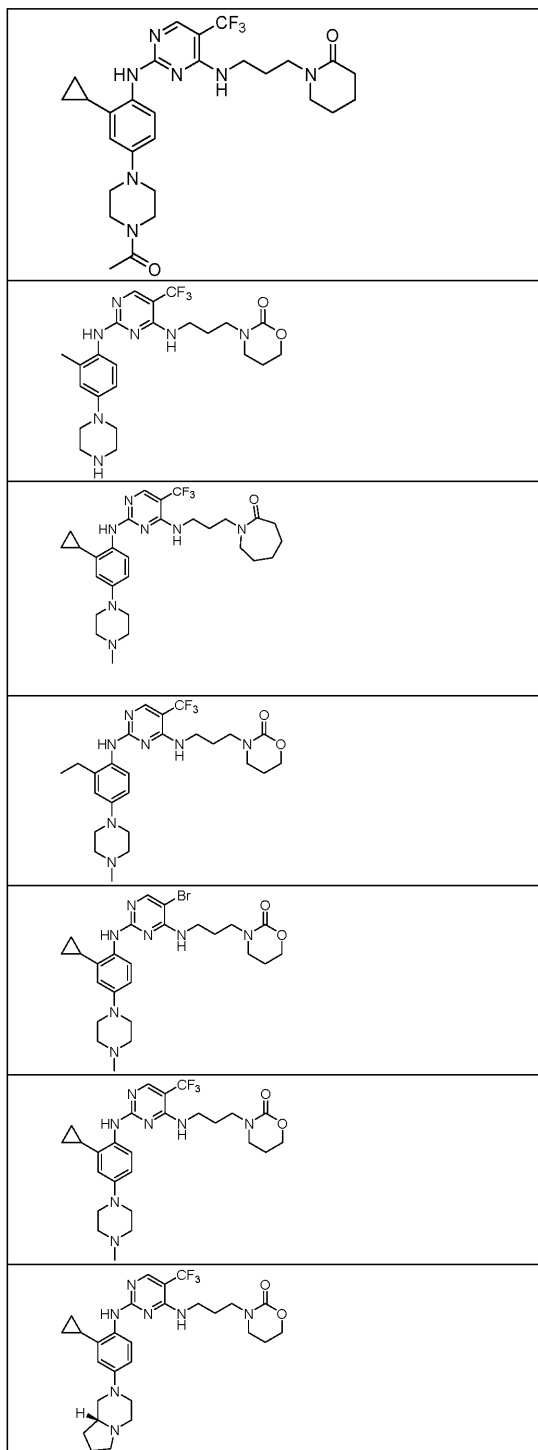


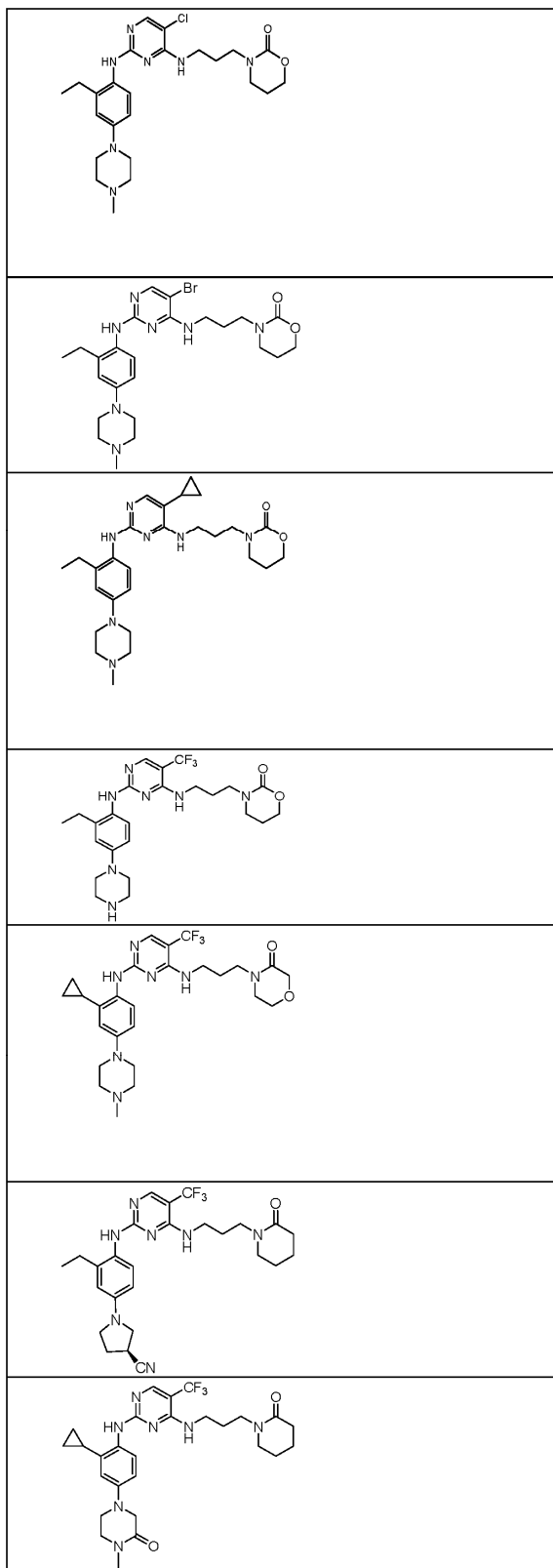


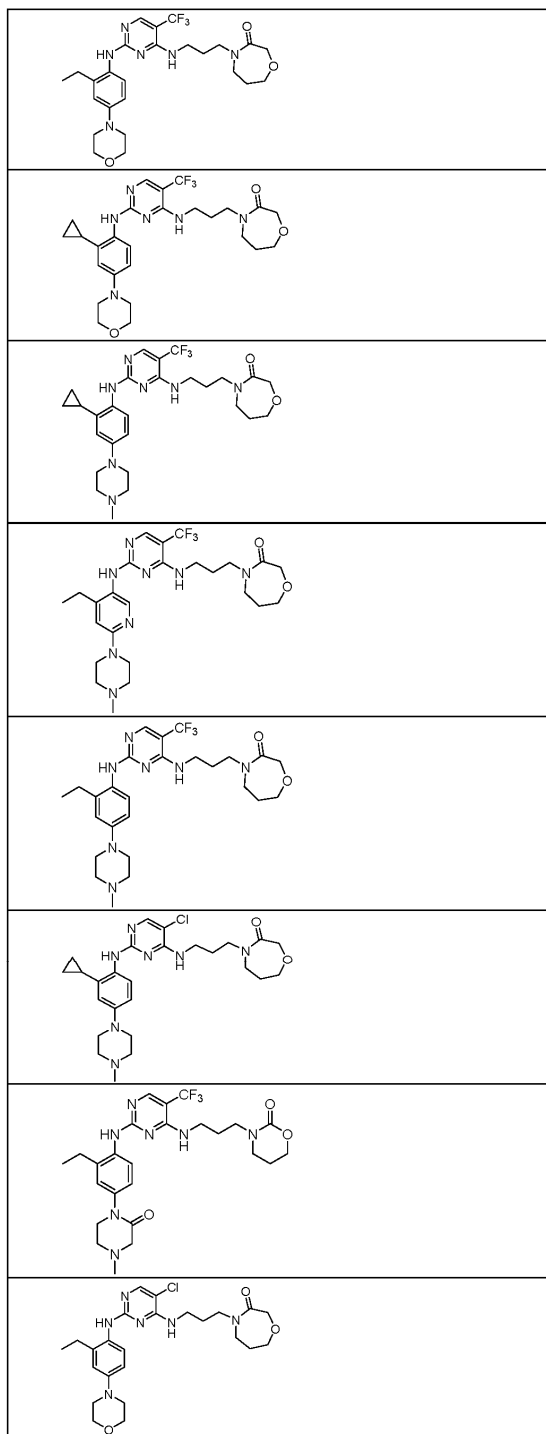


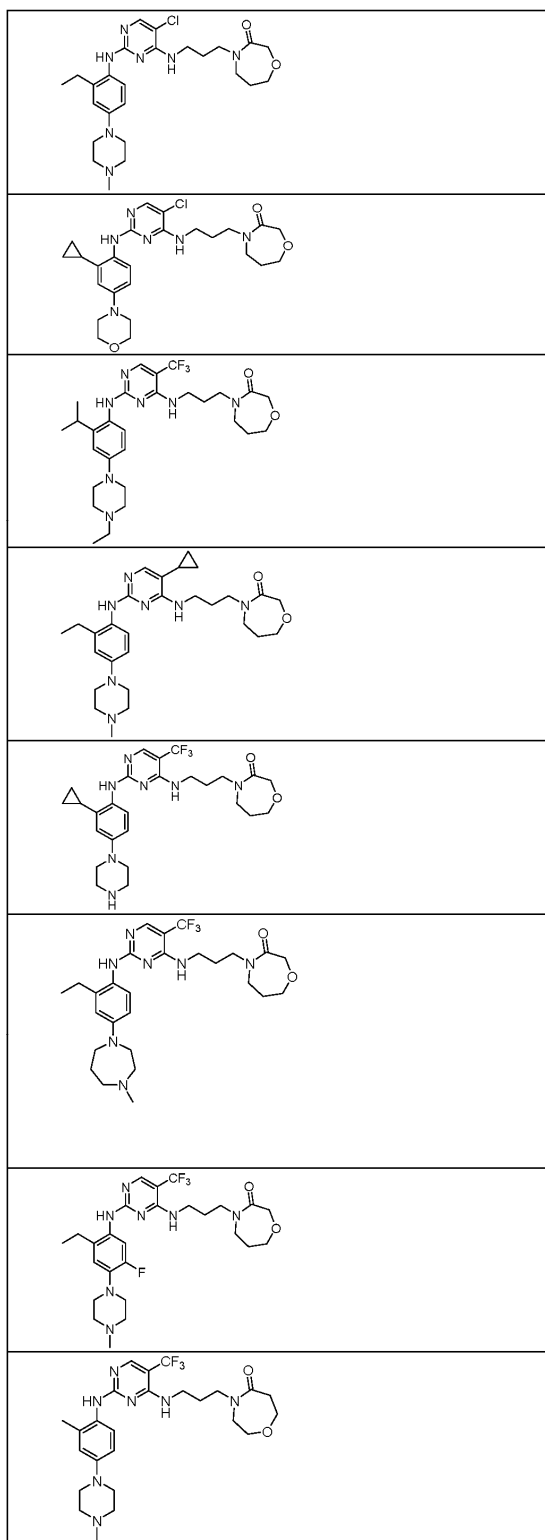


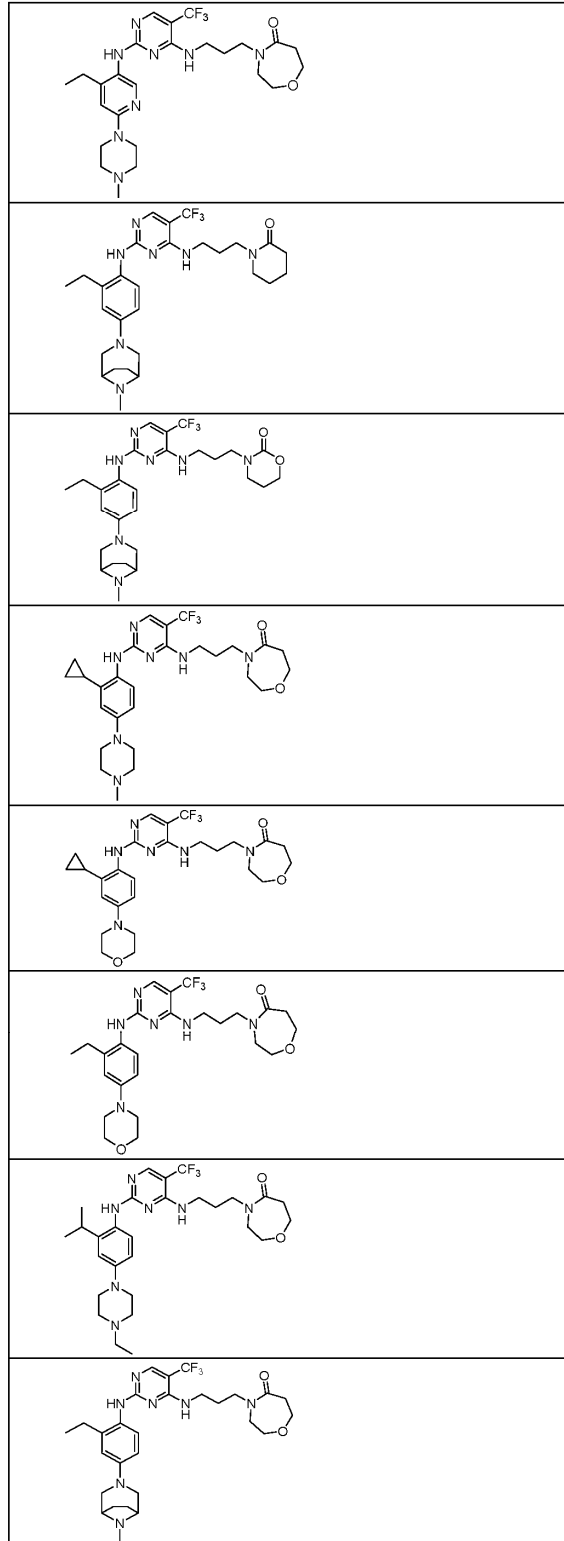


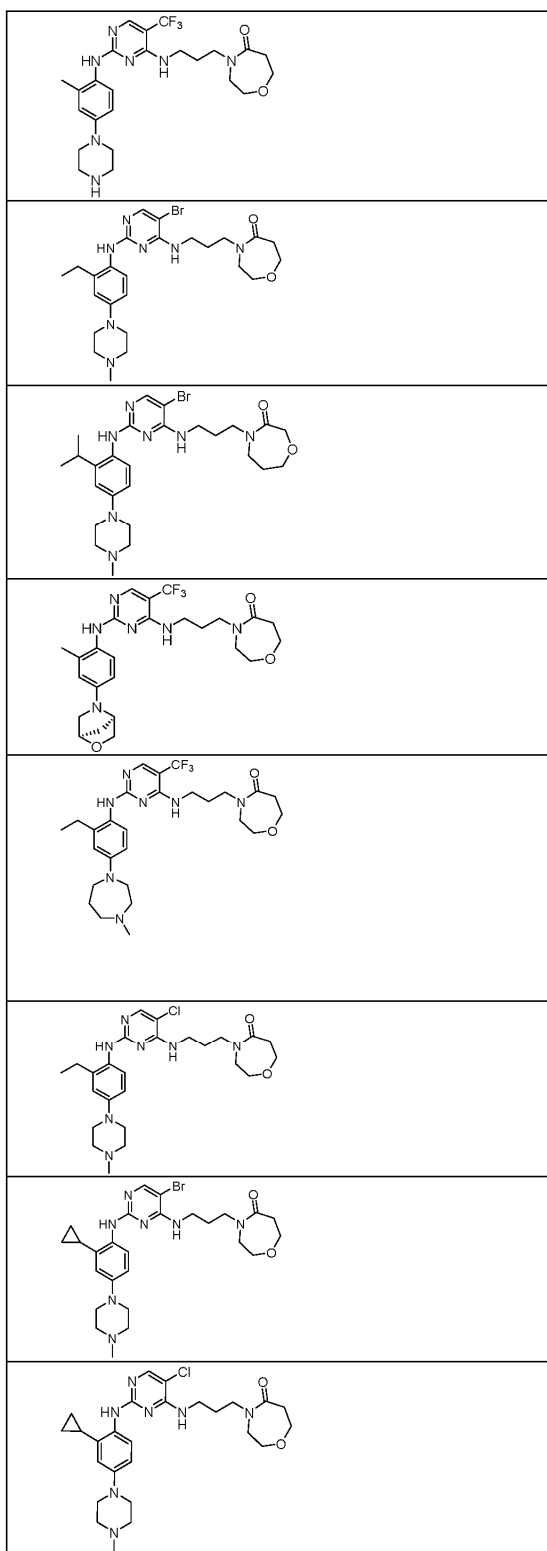


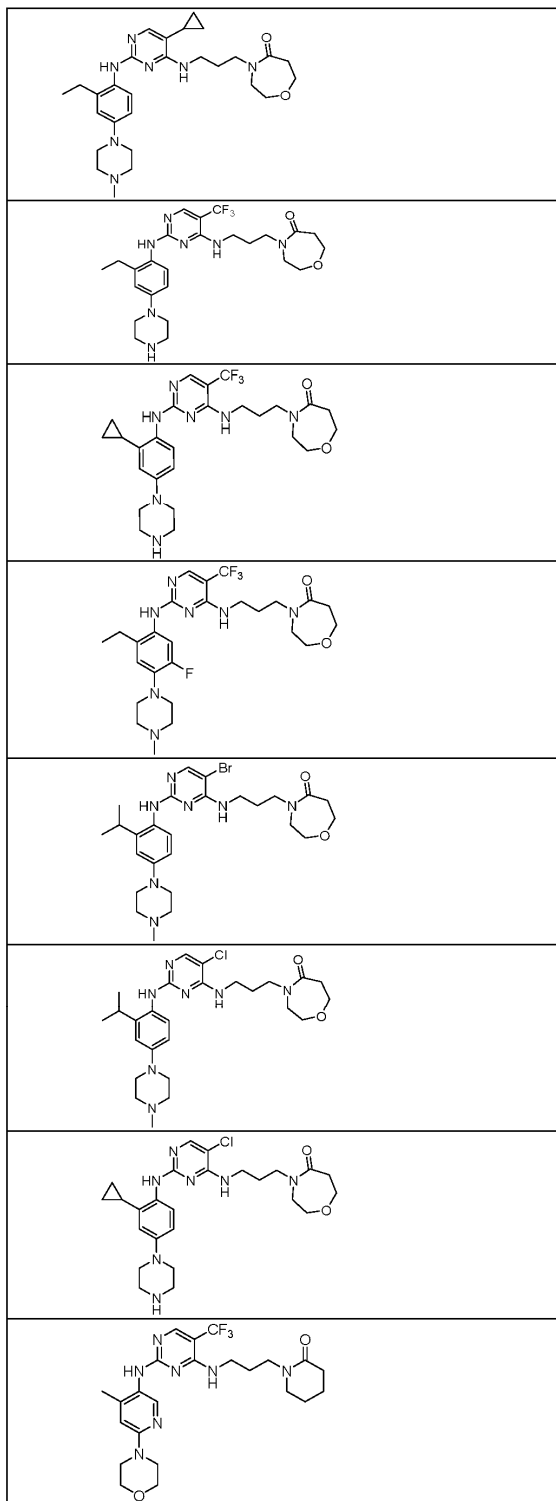




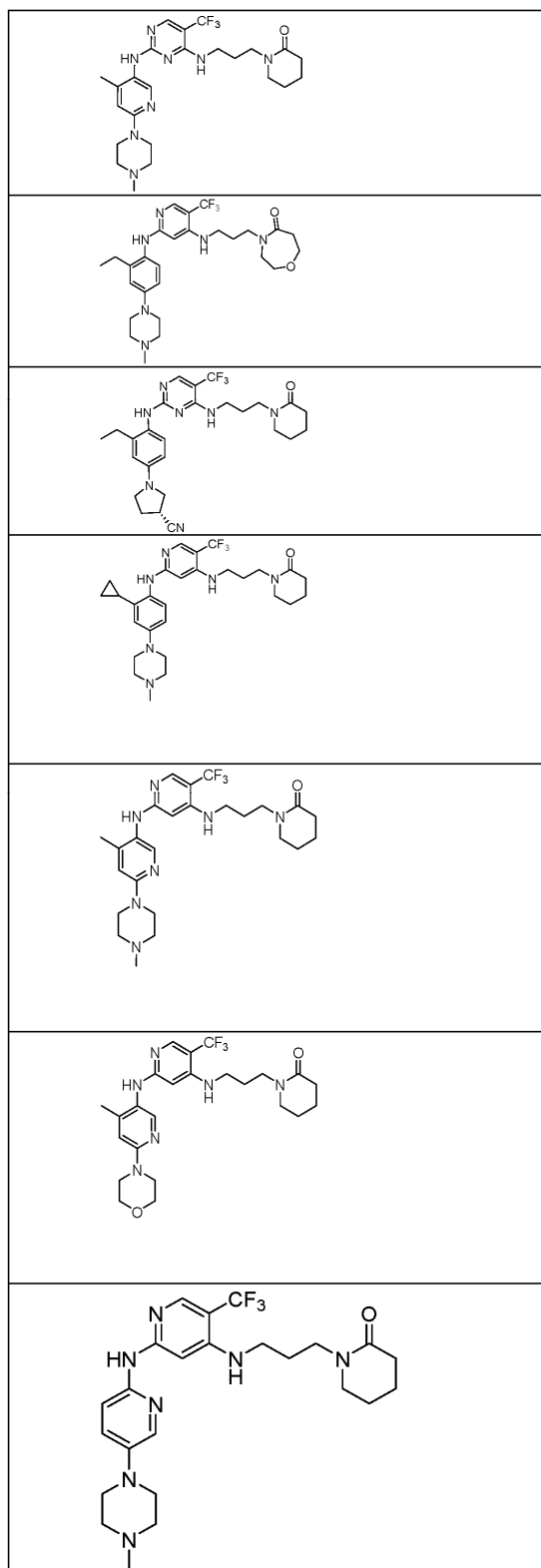


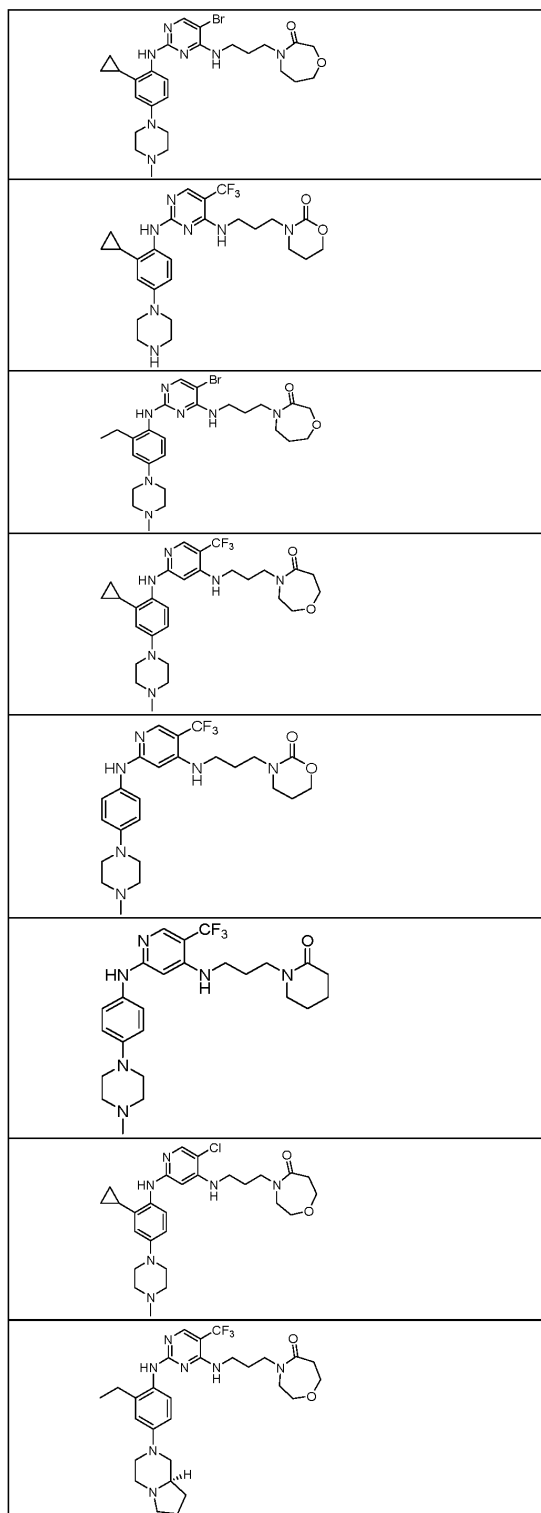


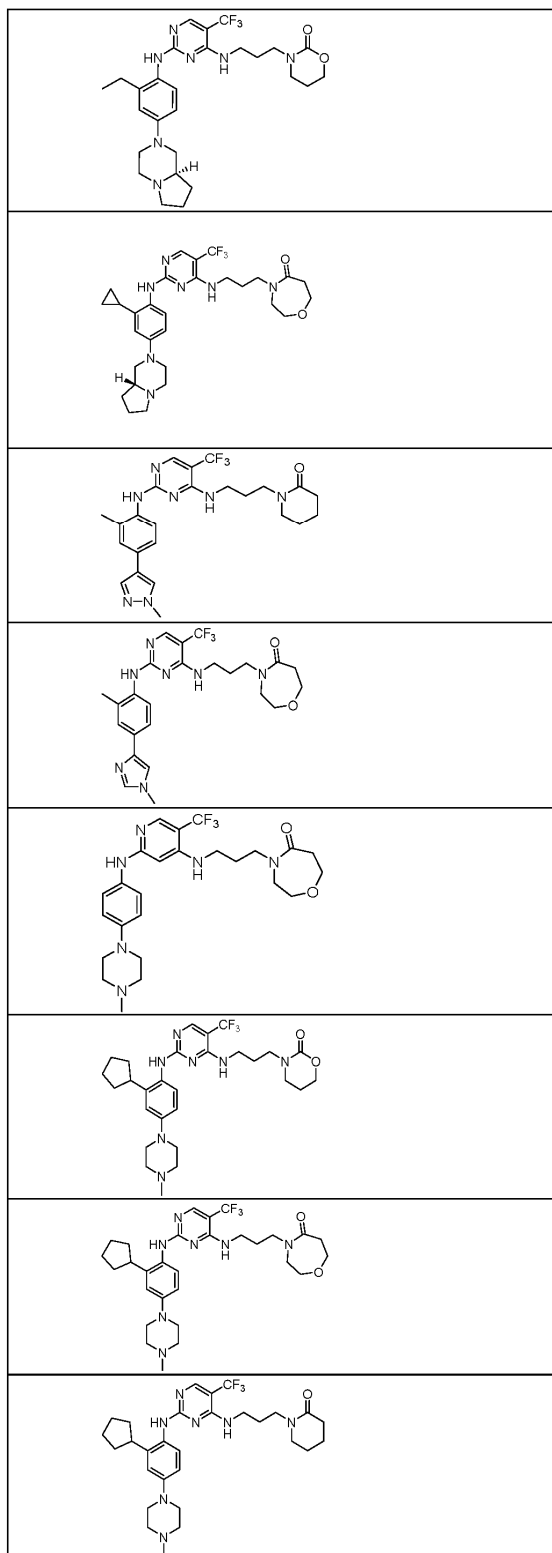


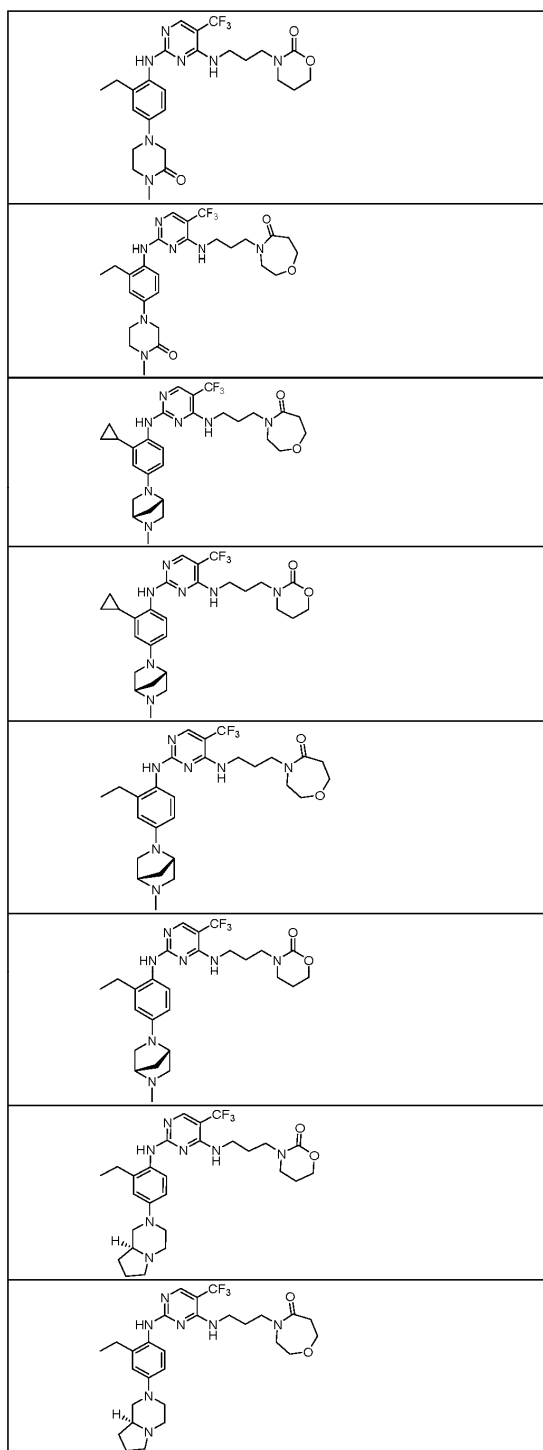


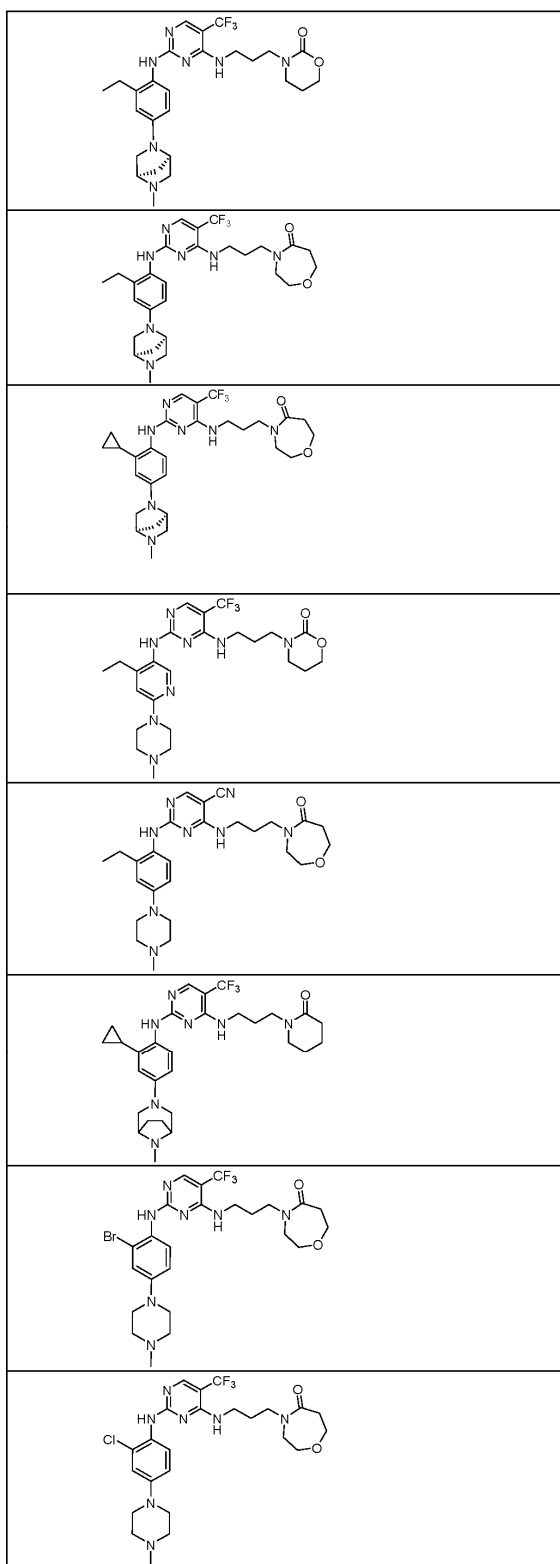
047997

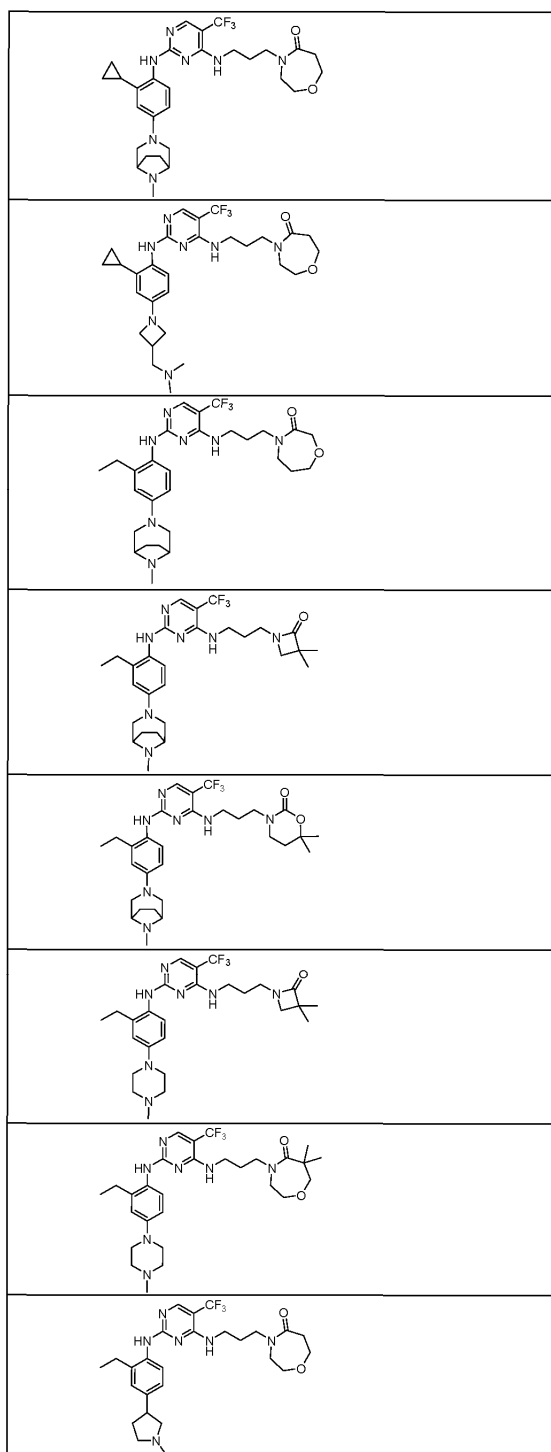


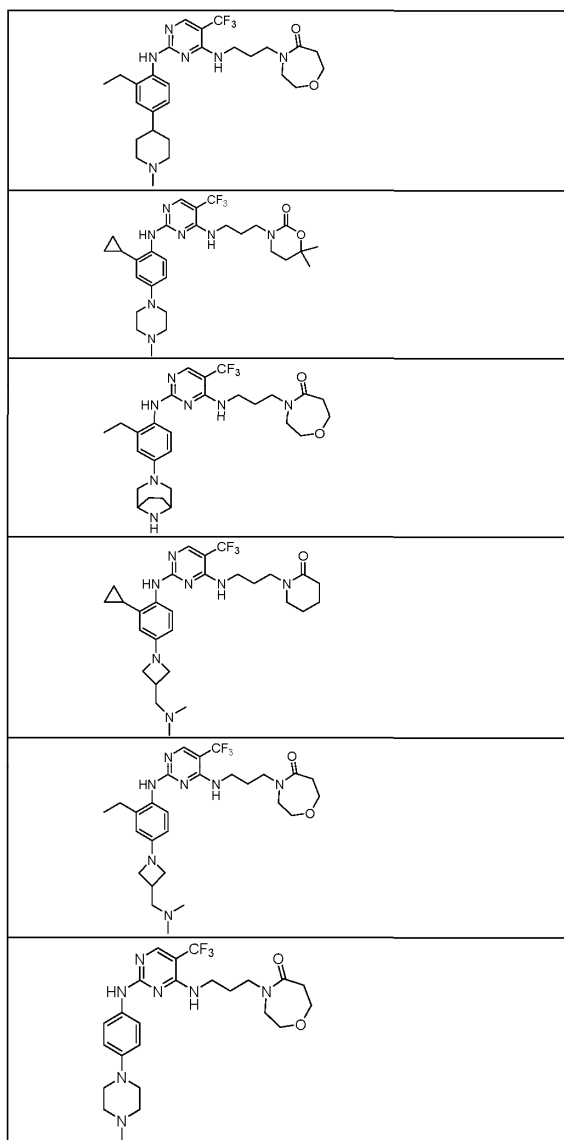






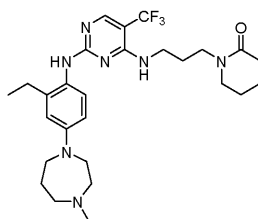






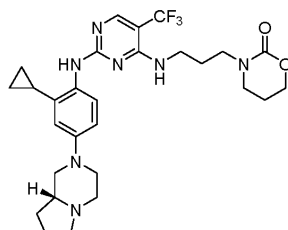
и его фармацевтически приемлемая соль.

79. Соединение, представляющее собой



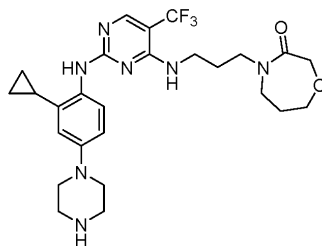
и его фармацевтически приемлемая соль.

80. Соединение, представляющее собой



и его фармацевтически приемлемая соль.

81. Соединение, представляющее собой



и его фармацевтически приемлемая соль.

82. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-81 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

83. Способ лечения опухоли путем ингибирования аутофагии у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-81 или его фармацевтически приемлемой соли.

84. Способ лечения рака путем ингибирования аутофагии у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-81 или его фармацевтически приемлемой соли.

85. Способ по п.84, где рак выбран из группы, состоящей из гастроинтестинальных стромальных опухолей, рака пищевода, рака желудка, видов меланомы, видов глиомы, видов глиобластомы, рака яичника, рака мочевого пузыря, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, видов рака легких, видов рака молочной железы, видов рака почки, видов рака печени, видов остеосаркомы, множественных миелом, видов карциномы шейки матки, видов рака, образующих метастазы в костях, папиллярной карциномы щитовидной железы, немелкоклеточного рака легкого и видов колоректального рака.

86. Способ по п.84 или 85, где рак является метастатическим.

87. Способ лечения нарушения, выбранного из группы, состоящей из видов меланомы, видов глиобластомы, рака яичника, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, видов рака легкого, видов рака молочной железы, видов рака почки, видов рака печени, остеосарком, множественных миелом, видов карциномы шейки матки, видов рака, которые образуют метастазы в костях, папиллярной карциномы щитовидной железы, немелкоклеточного рака легкого и видов рака толстого кишечника путем ингибирования аутофагии у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-81 или его фармацевтически приемлемой соли.

88. Способ по любому из пп.83-87, дополнительно включающий введение пациенту одного или более дополнительных терапевтических средств.

89. Способ по п.88, где дополнительное терапевтическое средство представляет собой ингибитор пути с участием MAPKAP.

90. Способ по п.89, где ингибитор пути с участием MAPKAP выбран из группы, состоящей из ингибитора MEK, ингибитора ERK, ингибитора RAF и ингибитора Ras.

91. Способ по п.90, где ингибитор MEK выбран из группы, состоящей из траметиниба, селуметиниба, кобиметиниба, биниметиниба и их фармацевтически приемлемых солей.

92. Способ по п.90, где ингибитор ERK выбран из группы, состоящей из уликсертиниба, SCH772984, LY3214996, равоксертиниба, VX-11e и их фармацевтически приемлемых солей.

93. Способ по п.90, где ингибитор RAF выбран из группы, состоящей из LY3009120, LXN254, RAF709, дабрафениба, вемурафениба и их фармацевтически приемлемых солей.

94. Способ по п.90, где ингибитор Ras выбран из группы, состоящей из AMG-510, MRTX849 и их фармацевтически приемлемых солей.

95. Способ по п.89, где дополнительное терапевтическое средство представляет собой химиотерапевтическое средство.

96. Способ по п.95, где химиотерапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из антибулиновых средств, винорелбина, ДНК-алкилирующих средств, ДНК-интеркалирующих средств, 5-фторурацила, капецитабина, цитарабина, децитабина, 5-азацитадина, гемцитабина и метотрексата.

